

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

530

THÈSE

pour le

Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

PAR

Joseph-Gabriel SIMONNET

Ancien Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 29 Juin 1916, à AGONAC (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1945

**L'Association
Pénicilline - Sulfamides
en Thérapeutique**

(Etude du mode d'action de ces médicaments)



Président : M. LEMIERRE, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **SIMONNET**

Prénoms: **JOSEPH-GABRIEL**

Date de la soutenance: 25 juin 1945

Numéro d'ordre: _____

1

SIMONNET (Joseph-Gabriel)

L'Association Pénicilline-Sulfamides en Thérapeutique.

— Périgueux, Imp. Joucla,
1946, in-8°, 52 p., (Th. méd.
(Et), Paris 1945-

N°)

2

SIMONNET (Joseph-Gabriel)

L'Association Pénicilline-Sulfamides en Thérapeutique.

— Périgueux, Imp. Joucla,
1946, in-8°, 52 p., (Th. méd.
(Et), Paris 1945-

N°)

3

SIMONNET (Joseph-Gabriel)

L'Association Pénicilline-Sulfamides en Thérapeutique.

— Périgueux, Imp. Joucla,
1946, in-8°, 52 p., (Th. méd.
(Et), Paris 1945-

N°)

4

SIMONNET (Joseph-Gabriel)

L'Association Pénicilline-Sulfamides en Thérapeutique.

— Périgueux, Imp. Joucla,
1946, in-8°, 52 p., (Th. méd.
(Et), Paris 1945-

N°)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153310_0108

THÈSE

pour le

Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

PAR

Joseph-Gabriel SIMONNET

Ancien Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 29 Juin 1916, à AGONAC (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1945

**L'Association
Pénicilline - Sulfamides
en Thérapeutique**

(Etude du mode d'action de ces médicaments)



Président : M. LEMIERRE, Professeur.

DOYENS HONORAIRES:

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY et TIFFENEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNEO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON et TIFFENEAU.

DCYEN: BAUDOUIN.

ASSESEUR: Léon BINET.

I. — PROFESSEURS

MM. :

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N....
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCC.
	CADENAT.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	QUENU.
	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique:	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale:	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
	VILLARET.
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.

Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	N...
Clinique urologique	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et Clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et Histoire naturelle médi-	
cale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée ...	BENARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie)
 GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G.
 (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM. :

Anatomie	(	CORDIER.
		N...
Anatomie pathologique	{	DELARUE.
		Mlle
		GAUTHIER-VILLARS.

MM. :

Bactériologie	BONNET.	
Chimie médicale	N...	
	{	AMELINE.
		FEVRE.
		FUNCK-BRENTANO.
		MENEGAUX.
Chirurgie générale	{	PATEL.
		SICARD.
		N...
		N...
		N...
Histologie		BULLIARD.
Hydrologie		N...
Hygiène		N...

	BARIETY.
	BERNARD (Et.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.
Médecine générale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIE.
Médecine légale	DESOILLE.
	DIGONNET.
	LACOMME.
Obstétrique	SUREAU.
	N...
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
	N...
Physiologie	RICHET.
	N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Chirurgie générale). HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), PIEDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstrique).

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM. :

Clinique chirurgicale	GATELLIER.
	DE GAUDART-
	D'ALLAINES.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	ALAJOUANINE.
Clinique médicale	CHEVALLIER.
	LAROCHE Guy.
	MOREAU.
Clinique urologique	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

MM. :

Puériculture	N...
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.

MM. :

Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD

Bibliothécaire en Chef	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

A ma Mère

En faible témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grande affection.

A ma Femme

Dont l'affectueuse compréhension et la tendre sollicitude nous ont soutenu et guidé au cours de nos dernières années d'études.

A mes Frères

A ma Belle-sœur

A mes Beaux-Parents

A ma Famille

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A mes Juges

A mes Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur DUBREUIL

Monsieur le Professeur JEANNENÉY, In mémoriam

Monsieur le Professeur MACHEBŒUF

Monsieur le Professeur JOULIA

Monsieur le Professeur VILLEMIN

Monsieur le Professeur RISER

Monsieur le Professeur GARIPUY

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Monsieur le Professeur SANDRAIL

Monsieur le Professeur ROCHAIX, In mémoriam

Monsieur le Professeur MAZEL

Monsieur le Docteur de LEOBARDY

Monsieur le Docteur BONNEAU, In mémoriam

Monsieur le Docteur FAURE

Monsieur le Docteur LAMY

En témoignage de vive gratitude
pour l'Enseignement clinique que je
leur dois.

A Monsieur le Professeur J. TRÉFOUEL

*Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine*

A qui nous devons l'honneur de
travailler à l'Institut Pasteur.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre respectueuse recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur Noël BERNARD

*Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Directeur des Instituts Pasteur d'Outre-Mer
Commandeur de la Légion d'Honneur*

A M. le Docteur DUJARRIC de la RIVIERE

*Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur*

Notre compatriote qui a bien voulu
s'intéresser à nos études et qui a dé-
cidé de notre orientation Pastorien-
ne. Il nous a inspiré le sujet de ce
travail.

Qu'il nous permette de le remercier
pour toutes les marques de sympa-
thie qu'il a bien voulu nous donner.

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Qui a bien voulu nous accueillir
comme interne à l'Hôpital de l'Insti-
tut Pasteur. Qu'il veuille bien agréer
l'expression de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur MOLLARET

*Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur*

Dont nous admirons la haute com-
pétence et dont nous avons pu appré-
cier la bienveillance. Qu'il veuille
bien agréer l'expression de notre res-
pectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur LAFFAILLE

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Qui nous a si souvent prodigué de
si précieux conseils. Nous le prions
d'agréer l'assurance de notre recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur NITTI

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Avec l'expression de notre respec-
tueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SUREAU

Médecin Assistant à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Qui nous a témoigné une constante bienveillance et nous a donné les plus précieux conseils pour la rédaction de ce travail. Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre vive gratitude.

A mes Collègues et Amis

BEGUVE, BERROD, FRIBOURG-BLANC, GUIGAN

De l'Internat de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

L'Institut Pasteur est le premier des instituts de microbiologie qui se soit annexé un hôpital. Construit en 1900, l'Hôpital Pasteur avait pour but de faire bénéficier les malades des découvertes pastoriennes, notamment des sérums et des vaccins, et d'être l'occasion d'études sur la microbiologie des maladies contagieuses. Pasteur avait, en effet, précisé, dans le discours qu'il prononça le 14 novembre 1888, jour de l'inauguration de l'Institut qui porte son nom, que cet institut serait « un centre de recherches pour les maladies infectieuses ».

Depuis sa fondation, l'Hôpital Pasteur n'a pas failli à cette double tâche. Des milliers de malades y ont été soignés et d'importantes recherches y ont été poursuivies.

Le système des box, imaginé par E. Roux et Louis Martin et réalisé par Fl. Martin, reste encore le modèle de l'hospitalisation des contagieux. Le traitement et la prophylaxie des maladies éruptives en ont largement profité.

Bien des traitements de maladies contagieuses ont été découverts ou perfectionnés à l'Hôpital Pasteur. Sous l'active direction de M. Louis Martin, médecin-chef, et de ses assistants Darré et Veillon, puis de M. René Martin, actuel Médecin-Chef, la sérothérapie et la vaccination antidiphtérique ont été mises au point ainsi que les sérothérapies antitétanique, antiméningococcique, dysentérique et d'autres. Les injections intra-veineuses de salvarsan ont été faites à l'Hôpital Pasteur pour la première fois. Le traitement des maladies tropicales, lèpre, maladie du sommeil (essais de matières colorantes, d'atoxyl, d'évétine), pour ne citer que ces exemples, y a été fixé dans ses modalités. Des milliers d'exams de sang ou de liquides organiques ont été faits par les différents laboratoires de l'Institut Pasteur.

Lorsque la découverte par J. et Th. Tréfouël, Nitti et Bovet des sulfamides a donné un nouveau et puissant moyen de traiter certaines infections, l'essai en fut immédiatement

tenté à l'Hôpital Pasteur. De même, quand cet hôpital fut désigné pour traiter, sous la direction de M. le D^r René Martin, des malades par la pénicilline, presque toute l'activité du service fut consacrée aux essais de ce médicament.

Ayant eu la bonne fortune de suivre à l'Hôpital Pasteur la médication par les sulfamides et par la pénicilline et d'observer un certain nombre de malades qui avaient bénéficié du traitement mixte: sulfamide-pénicilline, nous avons pensé qu'il serait intéressant de tenter de grouper en un travail d'ensemble les observations des malades qui avaient bénéficié de cette association médicamenteuse.



CHAPITRE PREMIER

Sulfamides et Sulfamidothérapie

Il ne nous a pas semblé possible d'étudier les sulfamides sans dire, en débutant, quelques mots de l'histoire de leur découverte.

Nous étudierons leur structure et celle de leur diffusion et de leur élimination dans l'organisme. Les différentes théories émises sur le mode d'action des sulfamides constitueront un point important de ce chapitre ainsi que l'étude de la spécificité.

Enfin, la question de la chimio-résistance reliendra notre attention. Nous dirons, en terminant, quelques mots des sulfones.

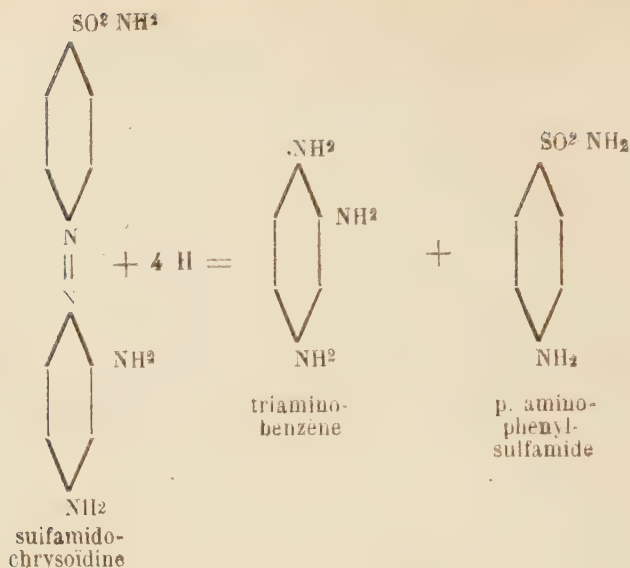
*
* *

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES SULFAMIDES

En montrant qu'un colorant azoïque d'une faible toxicité, la sulfamido-chrysoïdine, permet de protéger les souris blanches contre une infection à streptocoques expérimentale sévère, Domagk, Mietsch et Klarer ont ouvert à la chimiothérapie une voie féconde.

L'emploi, en clinique, de la sulfamido-chrysoïdine donna des résultats très favorables. Mais l'action du médicament se limitait à certaines infections streptococciques localisées comme l'érysipèle.

En novembre 1935, à l'Institut Pasteur, M. et M^{me} Tréfouël, Nitti et Boyet, après avoir étudié un grand nombre de dérivés voisins de la sulfamido-chrysoïdine, montrèrent que le colorant azoïque subit, dans l'organisme animal, une réduction qui libère une substance de structure chimique beaucoup plus simple, véritable support de l'activité thérapeutique: le para-amino-phényl-sulfamide (ou 1162 F).



Le sulfamide a l'immense avantage d'être actif sur nombre de bactéries telles le streptocoque, le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque, le B. Pfeiffer, le *B. perfringens*, le B. de la peste et même sur certains virus tel celui de la maladie de Nicolas-Favre, alors que les azoïques agissent uniquement sur le streptocoque.

Les chimistes ont essayé d'apporter certaines substitutions sur le noyau de sulfamide. Trois dérivés se sont montrés surtout actifs et ont été d'abord employés: la sulfamido-pyridine, le sulfamido-thiazol et l'acétyl-sulfamide. Mais rapidement d'autres dérivés ont été mis en application par diverses firmes pharmaceutiques.

La diffusion du sulfamide par voie buccale ou parentérale est très rapide dans l'organisme; c'est un fait capital et qui explique les résultats obtenus, par exemple, dans les méningites infectieuses aiguës.

L'élimination du sulfamide a lieu, dans sa presque totalité, par le rein sous forme libre ou conjuguée.

Le dosage du sulfamide libre dans les liquides organiques (sang, urine, liquide céphalo-rachidien) est effectué très simplement par la méthode de E. K. Marshall qui a pour base l'obtention à partir de la fonction aminée du sulfamide, d'un colorant azoïque. L'intensité de la coloration obtenue est fonction de la concentration du sulfamide dans le milieu examiné. Un dispositif contenant les réactifs et un coin colorimétrique rend ce dosage encore plus simple et permet au praticien de savoir, en quelques minutes, au lit du malade, la teneur en sulfamide du sang, de l'urine ou du liquide céphalo-rachidien. Il est inutile de souligner l'intérêt de cette méthode qui permet de suivre le passage du médicament dans l'organisme, de graduer les doses, et, par suite,

d'augmenter l'effet thérapeutique, tout en évitant les incidents qui pourraient se produire dans quelques cas.

MODE D'ACTION DU TRAITEMENT SULFAMIDE

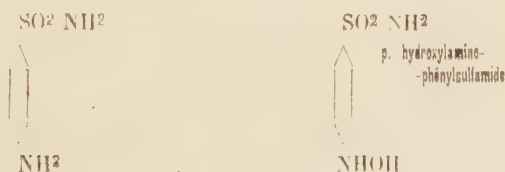
Dès le début, on a cherché à expliquer l'action du sulfamide sur les microorganismes et diverses théories ont été proposées :

1° Pour M. et M^{me} Tréfouël, Nitti et Bovet, c'est une action directe. Prontozil et rubiazol (noms commerciaux de la sulfamido-chrysoïdine) ne sont actifs qu'en fonction du taux de sulfamide libéré, car ce dernier est le seul qui soit directement actif. Son action « bactériostatique » est proportionnelle à sa concentration dans le sang. Cette théorie la plus simple est aussi la plus logique.

Pour Gley et Girard, il existerait une autre spécificité d'action, la réduction de la sulfamido-chrysoïdine n'étant que partielle dans l'intestin et les tissus.

2° Pour d'autres auteurs, c'est l'organisme qui détruit, par ses propres moyens de défense, les germes que les sulfamides ont déjà atténués. Mais, par quel moyen le sulfamide atténue-t-il les germes ?

Mayer pense que le sulfamide et ses dérivés, sous l'influence alternée d'oxydations et de réductions, libèrent un para-hydroxyl-amino-phényl-sulfamide d'activité immédiate et considérable :



La fonction sulfamide ne jouerait pas le rôle essentiel et pourrait être remplacée par un sulfone ou un carboxyle.

Schaffer admet la même transformation, mais l'action sur les germes serait due à une action physico-chimique, l'eau oxygénée accumulée dans les cellules oxydant les sulfamides et ces produits d'oxydation entraînant une différence de potentiel.

Locke, Main et Mellon estiment prépondérante l'action de l'organisme.

Jeanneney et Castanet attribuent aux sulfamides une double action portant, d'une part sur l'organisme, d'autre part sur le germe et augmentant le pouvoir protydasique du sang

ainsi que l'action de sensibilisation des germes aux moyens de défense de l'organisme.

Levaditi et Vaisman pensent que le sulfamide se transforme en un principe protéo-sulfuré X qui bloque le pouvoir d'assimilation des germes à l'égard des matériaux nutritifs mis à leur disposition par l'organisme. Ces germes cessent alors de pulluler, ils perdent leur faculté de s'encapsuler et la phagocytose se trouve par cela même renforcée dans son efficacité.

Lockwood Mc. Intosh, Withby, Wodds et Filds ont publié en 1940, les résultats de leurs travaux sur le mode d'action des sulfamides.

Dès 1938, Lockwood avait constaté l'action anti-sulfamide de la peptone, mais Woods et Fildes, en 1940, montrèrent le rôle de l'acide para-amino-benzoïque ou vitamine H, substance qui existe notamment dans la levure de boulangerie et qui a la propriété de neutraliser l'action du p. aminophényl-sulfamide.

Cette vitamine H est un facteur de croissance bactérien dont de nombreux microorganismes ont besoin pour maintenir leur vitalité.



Ce corps est anihilé par l'acide sulfanilique, noyau fondamental des sulfamides. Ces deux corps ont une formule chimique voisine.



L'acide sulfanilique déplace l'acide para-amino-benzoïque, conformément à la loi d'action de masses, et l'élimine.

Le traitement par les sulfamides priverait ainsi les microorganismes de cette vitamine H et, par cela même, paralyserait leur activité vitale et les mettrait à la merci des phagocytes.

Lwoff, Nitti, M^{me} Tréfouel et M^{lle} Hamon ont étudié, sur *Polytomella caeca*, *Escherichia coli* et *Aspergillus niger*, l'antagonisme sulfamide-acide para-amino-benzoïque. Ils ont constaté que le sulfamide inhibe non la croissance mais la division des microorganismes. Après deux ou trois divisions normales, on voit apparaître des formes géantes qui ne se multiplient pas. Si, à ce moment, on ajoute un excès d'acide para-amino-benzoïque, on observe immédiatement le retour à des formes normales. Le sulfamide atteint donc le germe microbien en inhibant son pouvoir de reproduction, et ce pouvoir « bactériostatique » est directement proportionnel à la concentration du sang en sulfamide.

En empêchant la division, les sulfamides limitent le nombre des germes et permettent aux défenses naturelles de l'organisme d'entrer en jeu.

Nitti, Tabone, M^{lle} Mousset ont mis en évidence l'existence d'une relation entre la structure peptidique des peptones et leur activité anti-sulfamide. Ils attribuent cette activité à des corps comportant une fonction aminée grasse.

Outre la vitamine H, de nombreuses bactéries ont besoin d'un régulateur de leur métabolisme: l'acide nicotinique ou son amide qui sert à la construction de transporteur d'hydrogène.

Certains micro-organismes peuvent synthétiser l'amide nicotinique à partir des constituants de leur nourriture. Pour d'autres, c'est une véritable vitamine.

Cette vitamine a un produit antagoniste, la pyridine-3 sulfamide, qui pourrait présenter de gros avantages dans la lutte contre les germes incapables de faire la synthèse de l'acide nicotinique (bacille dysentérique par exemple). Malheureusement, sa préparation est très complexe et onéreuse. Dans certaines conditions d'ailleurs, le sulfamide est antagoniste de l'amide nicotinique.

L'acide pantothénique, vitamine hydro-soluble, très répandue dans la nature, est une substance de croissance pour un grand nombre de bactéries. Ce corps est inhibé par le sulfo-acide correspondant, acide sulfo-pantothémique et son amide.

Là encore, la substance inhibitrice prend la place de la vitamine. Elle n'a pas encore reçu d'application en thérapeutique.

Ces trois vitamines sont inhibées à des degrés plus ou moins élevés par les sulfamides. Il existe encore de nombreux facteurs de croissance bactérienne pour lesquels la chimie pourrait trouver des antagonistes spécifiques.

Tandis que dans la réaction antigène-anticorps le mécanisme de désintoxication est basé sur un processus de liaison réciproque, l'antagonisme de substance de croissance et

de substance inhibitrice repose sur une action de déplacement.

SULFAMIDO-RESISTANCE

L'emploi de plus en plus répandu des sulfamides dans la thérapeutique fit rapidement constater qu'il existe des germes sulfamido-résistants. On constata aussi que certains germes peuvent s'accoutumer aux sulfamides et se développer en leur présence. Ce phénomène a été étudié *in vitro* par Nitti, M. Philippe et D. Bovet pour le Bacille diphtérique, Et. Roux et J. Chevé pour le méningocoque et par Spodest et ses collaborateurs pour le pneumocoque.

Les travaux d'Et. Roux et J. Chevé les ont conduits à des conclusions que nous reproduisons ici et qui sont intéressantes au point de vue expérimental et thérapeutique:

« 1° Les souches de méningocoques étudiées ont montré, *in vitro*, une sensibilité assez variable, puisqu'elles ont poussé, en présence de sulfamide, à des taux variant de 1/10.000 à 1/50.000. Dans aucun cas, le méningocoque n'a poussé d'emblée à une concentration de sulfamide supérieure à 1/10.000.

» 2° Toutes les souches étudiées ont pu être accoutumées à des concentrations de sulfamide plus élevées que celles qu'elles toléraient primitivement. Toutefois, si la plupart ont pu être entraînées à résister jusqu'à des taux de sulfamide de 1/200 à 1/400, un certain nombre ont montré une sensibilité plus grande, puisque, malgré plusieurs tentatives ils n'ont pu supporter un taux supérieur à 1/10.000 ou 1/5.000.

» 3° La sulfamido-résistance acquise par les germes entraînés à vivre dans des milieux très riches en sulfamide leur confère régulièrement un certain degré de résistance vis-à-vis d'autres produits, et principalement des isomères du p. amino-phényl-sulfamide.

» 4° La sensibilité du méningocoque vis-à-vis du sulfamide et du Dagénan est variable. Toutefois, il ne tolère généralement pas le sulfamide aux concentrations qu'on obtient dans le liquide céphalo-rachidien. Environ 6 % des souches seulement supportent des quantités de Dagénan égales aux concentrations maxima qu'on obtient dans le liquide céphalo-rachidien. Le méningocoque s'accoutume toujours au sulfamide et au Dagénan, mais pas au Thiazomide. Cette accoutumance entraîne régulièrement une accoutumance équivalente vis-à-vis des autres corps dont nous a doté la chimie thérapeutique. En raison de ces particularités il faut toujours instituer des traitemens à dose élevée d'emblée, sous peine de perdre en quelques jours les bénéfices d'une thérapeutique qui a fait ses preuves. Dans les cas où, malgré un traitement bien conduit, il y a récurrence, ou persistance des germes dans le liquide céphalo-rachidien, il paraît inutile de changer le produit chimique, mais il semble préférable alors d'associer le sérum spécifique monovalent. »

Vis-à-vis du pneumocoque, l'intéressante observation rapportée par René Martin, B. Sureau, N. Bourcart et P. Babinot montre l'installation d'une sulfamido-résistance progressive du germe au cours d'une méningite à pneumocoques, sous l'influence d'un traitement sulfamidé incapable d'inhiber d'emblée la souche. Il fallut finalement, au mépris de toutes les notions de posologie en vigueur, administrer d'emblée 18 grammes de sulfamides (2616 ou adiazine, soit 1 gr. 20 par kilog., chez une fillette de 5 ans), pour obtenir dans le liquide céphalo-rachidien une concentration de 65 milligrammes % de sulfamide — taux correspondant à la résistance du germe — pour maîtriser l'affection.

Depuis, René Martin, B. Sureau et A. Vittoz ont pu observer, au cours d'une autre méningite à pneumocoques, une souche sulfamido-résistante à 450 milligrammes % de sulfamide et que ces médicaments sont restés impuissants à combattre.

Il ressort des études cliniques et expérimentales qu'en présence de doses trop faibles de médicament, le germe se développe et acquiert vis-à-vis du sulfamide une résistance qui s'accroît rapidement et empêche l'efficacité des traitements ultérieurs. Elle s'accroît rapidement en quelques jours et peut atteindre des chiffres tels qu'il devient impossible de réaliser une concentration de médicament suffisante dans l'organisme. Cette résistance ne se fait pas à l'égard d'un sulfamide déterminé, mais à l'égard des sulfamides en général. Il est important de noter que c'est le germe qui devient sulfamido-résistant et non l'organisme.

De ces faits, on peut tirer comme conclusion qu'il est indispensable, dans tout traitement sulfamidé, d'employer d'emblée de fortes doses et de les maintenir sans interruption jusqu'à disparition complète des germes.

Il serait bon, dans une méningite, par exemple, de faire chaque jour un dosage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien et de donner des doses de sulfamide susceptibles de maintenir dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang une concentration supérieure ou au moins égale à la sulfamido-résistance du germe en cause, sulfamido-résistance qu'on étudiera en même temps sur le germe.

SPECIFICITE DU TRAITEMENT SULFAMIDE

La multiplicité sans cesse croissante des dérivés sulfamidés a conduit les médecins, en s'appuyant sur des expériences *in vitro* et sur des observations cliniques, à rechercher s'il n'existe pas une action élective de tel sulfamide à l'égard d'un germe ou d'un groupe de germes bien déterminés.

Jean Cottet a tiré de l'étude approfondie des publications françaises et étrangères, et d'un grand nombre d'observations, les résultats suivants pour l'emploi des différents sulfamides en thérapeutique:

1. — Le para-amino-benzène-sulfamide 1162 F. (septoplix, néococyl, lysococcine, bactéramide) a quatre indications majeures: les méningococcies, les streptococcies, les infections urinaires, les infections polymicrobiennes.

2. — Le sulfapyridine 693 (Dagénan, Lysopyrine, dérivé aluminique) a une indication majeure dans la pneumonie. Cependant, il faut préférer le 1162 F dans les cas de méningite à pneumocoques. Dowds rapporte à ce sujet le cas d'une méningite pneumococcique qui s'est déclarée en plein traitement d'une pneumonie par de fortes doses de Dagénan.

3. — Le sulfathiazol 2090 RP. (Thiazomide, Lysothiazol, dérivés aluminiques). C'est dans la blennorrhagie et les infections urinaires que les résultats ont été les meilleurs. Cependant, il garde la polyvalence de tous les sulfamides dont la fonction amine est libre et reste un très remarquable médicament dans les autres infections.

4. — La Sulfaguanidine est un nouveau dérivé sulfamidé très actif sur le colibacille. Elle est très mal absorbée par l'intestin et permet d'avoir une forte concentration dans tout le trajet intestinal.

5. — La Sulfadiazine (adiazine), sulfamides expérimentés depuis quelques temps en Amérique et en Allemagne, et en France à l'Hôpital Pasteur, a comme caractéristique d'être d'une absorption très rapide, et, pour une dose donnée, la sulfamidémie est plus élevée qu'avec les autres organosoufrés. Le taux sanguin baisse plus lentement.

Cependant, sa pénétration dans le liquide rachidien semble plus lente.

Trevett, Nelson et Long affirment qu'expérimentalement ce médicament est très actif sur le bacille du colon, le pneumocoque, le streptocoque hémolytique et sur le bacille de Friedlander.

Notons qu'on peut en maintenir dans l'organisme des doses relativement considérables, pendant un temps assez long, sans observer de phénomènes toxiques.

Finlande, Strauss et Peterson voient en la sulfadiazine le meilleur traitement actuel de la pneumonie à pneumocoques, des infections pulmonaires non pneumococciques, des infections gonococciques, des colibacillooses, des infections staphylococciques.

Par contre, aucune action favorable n'est notée dans les infections chroniques des voies urinaires, dans l'arthrite gonococcique chronique, dans l'endocardite bactérienne subaiguë et dans les infections pulmonaires chroniques.

Il semble que ce soit le sulfamide le moins toxique.

6. — La Sulfathiourée (2255 RP Fontamide). L'absorption en est très rapide, l'élimination également. C'est le premier sulfamide qui se soit montré nettement actif dans les mycoses.

7. — Association sulfamido-iodée (iodo-septoplix).

Le staphylocoque est particulièrement résistant aux sul-

famides. Or, les lésions qu'il cause sont des lésions nodulaires. Le centre des nodules est dépourvu de vaisseaux sanguins et la périphérie des capillaires altérée et oblitérée.

Le sulfamide absorbé ne peut donc atteindre les microbes ankystés au centre. C'est pourquoi Legroux et Lenormant ont pensé faire fondre le nodule et préparer ainsi la voie au sulfamide; cliniquement, l'iodo-septoplax a donné de bons résultats dans nombre d'affections à staphylocoques.

8. Sulfaméthylthiodiazol (2145 RP), médicament non encore spécialisé, mais qui aurait donné de bons résultats dans les staphylococcies.

En conclusion, on peut considérer qu'il existe une certaine électivité d'action des sulfamides; mais à égalité d'activité, le clinicien aura intérêt à utiliser le sulfamide le mieux toléré, ou, s'il s'agit d'infection de longue évolution, celui qui permettra de maintenir longtemps une sulfamidémie élevée.

LES SULFONES

Le sulfamide et ses dérivés directs ne sont pas les seuls dérivés organo-soufrés doués de propriétés antimicrobiennes. Parmi les dérivés les plus actifs, il faut signaler surtout la diaminophenyl-sulfone dont les propriétés antimicrobiennes ont été découvertes simultanément en Angleterre et en France. Ce corps doué d'une très grande activité dans un grand nombre d'infections microbiennes se montre malheureusement assez toxique. Certains de ses dérivés diacétylés mono acétylés et mono succinils et les dérivés glucidiques ont été assez largement utilisés en clinique avec des résultats très favorables.

La série des sulfones, qui est remarquablement active, ne semble pas avoir donné encore toutes ses possibilités. Il est vraisemblable que des recherches ultérieures permettront de mettre en évidence des termes ayant un grand intérêt thérapeutique.

CHAPITRE DEUXIÈME

La Pénicilline

NOTIONS GÉNÉRALES

Il n'est pas de notre intention, dans un chapitre aussi bref que celui-ci, de faire en détail l'histoire de la pénicilline. La question a été traitée tout récemment par MM. L. Martin, Nitti, Sureau et Berrod dans leur excellent ouvrage sur la pénicilline. C'est à cet ouvrage que nous nous sommes reporté pour trouver les documents qui vont nous permettre d'exposer en quelques lignes les différentes étapes qui ont précédé l'avènement de la pénicilline en tant qu'agent thérapeutique.

La pénicilline a été découverte par Sir Alexander Fleming en 1928. En étudiant les caractères de culture des staphylocoques sur des plaques de gélose, Fleming constate que certaines plaques étaient contaminées par une moisissure et qu'au voisinage de celle-ci, les colonies microbiennes devenaient vitreuses et se lysaient. Il isole cette moisissure et la cultive en milieu peptoné.

Westerdisck, en Hollande, identifie cette culture à l'espèce *Penicillium notatum* du groupe Hyphomycètes conidiophores.

Fleming s'attache à démontrer le pouvoir anti-microbien *in vitro* de la moisissure. Il constate que ce pouvoir est grand sur les germes gram-positifs, très faible sur le groupe Colitypho-para-typhique et nul sur *Hemophilus influenzae*.

Dans la conclusion de son premier travail sur l'action de *Penicillium notatum*, en 1929, il déclare: « Cela pourrait être un antiseptique que l'on appliquerait ou injecterait dans des régions infectées par des microbes qui sont sensibles à son action. »

En 1932, Clutterbuck, Lowel et Raestrick poursuivent des recherches sur le même sujet, mais ce n'est qu'en 1940 que

Chain et ses collaborateurs remettent la question à l'ordre du jour.

Le pénicillium est alors cultivé dans les laboratoires sur milieu Czapeck-Dox que l'on répartit en boîtes de Roux. Abraham et Chain découvrent la solubilité dans l'éther à pH 2 et l'acétate d'amyle.

La culture et l'extraction étant ainsi précisées, la préparation industrielle devient possible, avec comme conséquence, une très large expérimentation.

Cette expérimentation va s'appliquer à mettre en lumière le mode d'action de la pénicilline, pour essayer d'en tirer des conclusions thérapeutiques.

Les premières constatations ont permis d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un antiseptique. Elle n'a en effet aucune propriété bactéricide propre.

Cependant son pouvoir bactériostatique est plus grand, à l'égard du streptocoque et du staphylocoque par exemple, que celui des meilleurs antiseptiques connus. Le degré de purification de la substance, pas plus que le nombre des germes contenus dans le milieu, ne viennent influencer ce pouvoir bactéricide.

Hobby, Meyer et Chaffee ont constaté que le fait d'ajouter de la pénicilline à une culture, produit très rapidement une diminution du nombre des germes. Pour ces auteurs, le nombre des organismes décroît en proportion géométrique en fonction du temps écoulé. Dans les conditions de l'expérience, ils constatent que, dans des conditions identiques, le pneumocoque est détruit plus rapidement que le streptocoque, et celui-ci plus vite que le staphylocoque.

Ils en concluent que la pénicilline inhibe la division cellulaire, c'est-à-dire qu'elle est bactériostatique.

Cependant, ajoutent-ils, elle n'agit sur les bactéries que si celles-ci se multiplient. A l'appui de leur thèse, ils citent l'expérience suivante :

Ils répartissent dans trois tubes une culture de streptocoque en bouillon; le premier tube est porté à 37°. La culture se multiplie très rapidement, l'activité de la pénicilline est très grande.

Le second tube est maintenu à 18°, la multiplication est faible, la pénicilline a une action modérée.

Le troisième est porté à 4°, on ne constate plus de multiplication et la pénicilline est inactive.

L'action bactériostatique de la pénicilline s'exerce donc sur la phase de division cellulaire.

Gardner a étudié les modifications morphologiques des bactéries mises en présence de la pénicilline. Il a constaté que la formation des micro-organismes était incomplète, que leur taille augmentait et que leur corps s'allongeait. Dès que l'action de la pénicilline ne se faisait plus sentir, le développement du microbe redevenait normal.

Abraham, Chain et Coll se sont demandé si le métabolisme basal était modifié par l'action de la pénicilline. A l'aide de l'appareil de Warburg, ils ont pu démontrer que le germe respire normalement, la pénicilline ne touche pas les constituants du protoplasma et n'influence en rien le métabolisme basal.

A l'Institut Pasteur, MM. A. Laffaille, B. Sureau et J. Berrod ont étudié le pouvoir toxique de la pénicilline sur des cultures de bacilles dithtériques à différents stades de leur évolution et ils ont remarqué que la pénicilline a un pouvoir toxique d'autant plus élevé que la culture avec laquelle elle est en contact est plus jeune.

Les auteurs américains pensent que la pénicilline agit comme les sulfamides par action bactériostatique.

Nitti, Faguet et M^{me} Fossaert ont pu, par contre, montrer à l'aide du biophotomètre à enregistrement continu de Faguet que la pénicilline lyse progressivement les germes en contact, du moins ceux contre lesquels elle est active. Avec de faibles doses, la culture est ralentie mais la lyse fait défaut.

MM. René Martin et Reboul, Sureau et Vittoz ont publié les remarquables constatations qu'ils ont faites *in vivo* sur des anthrax traités par injections locales de pénicilline et qui se sont résorbés sans suppuration.

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LE SANG ET LE SERUM

Rammelkamp et Keefer prétendent que, tandis que le sang tue 17 germes par centimètre cube et que le sérum est inactif, l'adjonction de 0,3 unités de pénicilline par cm³ donne une action au sang ainsi qu'au sérum sur 17.000 germes. Il s'agit d'une exaltation du pouvoir bactéricide du sang qui persiste pendant une demi-heure après la disparition de la pénicilline du sang.

ACTION DE LA PENICILLINE SUR LES LEUCOCYTES

Elle a été bien étudiée par Abraham et ses collaborateurs avec une pénicilline titrant 50 unités au milligramme. Ils ont trouvé qu'au 1/100 la pénicilline tue les leucocytes; au 1/250, la moitié des leucocytes survit pendant 4 heures, mais ils sont altérés; au 1/500, il n'y a pas de différence avec les témoins.

Fleming a constaté sur un malade atteint de méningite à streptocoque que la leucocytose est tombée de 15.000 à 7.000 dès l'administration de pénicilline.

ACTION DES TISSUS AUTOLYSES SUR LA PENICILLINE

On a étudié l'action de pus sur la pénicilline et on a conclu, à la suite de nombreuses expériences, que le pus, pas plus que les tissus, n'inhibe le pouvoir bactériostatique de la pénicilline.

Sans entrer dans le détail de l'action de la pénicilline sur les différents germes, nous allons, en quelques mots, faire une discrimination entre les germes sur lesquels elle est active et ceux sur lesquels elle est sans effet.

Dans un travail intitulé « Sur l'action antibactérienne d'une culture d'un *penicillium* » et publié en 1940, Fleming a donné une classification des germes sensibles et de ceux qui ne le sont pas.

D'une façon générale, on peut dire qu'elle se montre très sensible vis-à-vis des germes gram-positifs, à part quelques exceptions. Il faut également noter que gonocoque et méningocoque sont sensibles quoique gram-négatifs et que la pénicilline est sans action sur le bacille de Koch.

Par la suite, H. W. Florey, Hobby, Meyer et Cheffee en Angleterre, Dawson, Hobby et leurs collaborateurs aux Etats-Unis ont publié une liste de germes inhibés par la pénicilline, et dont nous donnons ici les principaux :

Microorganismes sensibles :

Staphylococcus.

Streptococcus.

Diplococcus pneumoniae (pneumocoque).

B. anthracis.

Corynebacterium diphtheriae.

B. diphtheroides.

Erysipelothrix rhusiopathae (B. du Rouget).

Neisseria gonorrhoeae (gonocoque).

Neisseria intracellularis (méningocoque).

Neisseria catarrhalis.

Clostridium perfringens.

» *septicum.*

» *oedematiens.*

» *histolyticum.*

Clostridium histolyticum var. *Sordelli.*

» *sporogenes.*

» *tetani* (b. tétanique).

Leptospira icterohaemorrhagiae.

Leptospira grippityphosa.

Treponema pallidum.

Borellia recurrentis.

Borellia vincenti.

Spirochaeta morsus muris.

Rickettsia prowazekii et *R. mooseri* (typhus murin).

Actinomyces.

Il faut retenir que la pénicilline sera surtout utile pour les infections à staphylocoque, à streptocoque, à pneumocoque (septicémies, méningites), sur les microbes de la gangrène, sur le pneumocoque, le gonocoque et contre le tréponème de la syphilis.

PENICILLO-RESISTANCE

Cependant, comme l'on montré Mc Kee, Rake et Menzel, toutes les souches de staphylocoques n'ont pas la même sensibilité à la pénicilline et Jeffrie admet qu'il y a 5 % de pénicillo-résistance avec le staphylocoque.

La nature de cette résistance n'est pas connue. Une culture de staphylocoques hémostatiques exposée à la pénicilline pendant 43 jours ne devient pas résistante. Cependant, on a observé en clinique que sur quatre malades qui répondaient mal au traitement, trois avaient un germe qui, avant toute thérapeutique, était sensible à la pénicilline mais ne l'était presque plus après le traitement fait au malade. On a constaté, d'autre part, que la pénicillo-résistance s'accompagne d'une diminution de virulence qui devient permanente. La souche pousse moins vite et le type des colonies devient plus sujet à des variations à mesure que s'accroît la résistance.

Cette constatation a conduit Schmitzer et Buck à faire pour les staphylocoques une classification en :

- 1° Souche naturellement résistante.
- 2° Souche rendue résistante par le contact prolongé avec la pénicilline.
- 3° Souche à comportement variable.

La pénicillo-résistance est persistante, du moins pendant un certain temps; c'est ce qui ressort des expériences de Schmidt et Sesler sur un pneumocoque rendu résistant par passage sur 7 groupes de souris traitées par la pénicilline. Cette résistance n'a pas été perdue par 30 passages en série sur des souris non traitées. D'autre part, on a constaté que la résistance *in vivo* s'accompagne de résistance accrue *in vitro*.

A quoi est-elle due? Abraham, Chain et Harper ont trouvé que certaines formes naturellement résistantes d'*Esch. coli* secrètent un enzyme: la pénicillinase. Un gramme d'extrait obtenu par broyage du *E. coli* inactive, en 3 heures, 800 à 1.000 unités Oxford de pénicilline. Ainsi s'explique l'échec de l'emploi de la pénicilline par voie rectale ou duodénale.

On peut conclure de cette étude que si la pénicilline agit d'une façon remarquable et rapide sur un nombre élevé de germes, il existe une pénicillo-résistance responsable d'un nombre non négligeable d'échecs, que cette pénicillo-résistance parfois naturelle peut être acquise par un traitement insuffisant ou trop prolongé, et qu'elle est durable.

C'est ainsi qu'on a été amené à avoir recours, soit à employer une autre thérapeutique, soit à associer un autre

médicament à la pénicilline pour détruire certains germes qui possèdent ou ont acquis de la pénicillo-résistance. Nous verrons que cette dernière méthode s'est montrée particulièrement féconde.

AUTRES DÉRIVÉS FONGIQUES

La découverte de la pénicilline a naturellement poussé les chercheurs à étudier les propriétés des substances extraites de bactéries ou de champignons.

Beaucoup de ces dérivés ont été abandonnés parce qu'ils étaient toxiques au moins actifs que la pénicilline. Cependant deux d'entre eux : la gramicidine et la thyrocidine, extraites du broyage de *B. brevis*, ont des propriétés intéressantes dans leurs applications thérapeutiques.

Découverte par Dubos en 1941, la Gramicidine a été étudiée depuis par Bordley, Crowe, Delowitz et Pickrell. De leurs expériences, on peut déduire les propriétés suivantes : c'est une substance hémolytique, insoluble dans l'eau, 10 fois plus toxique que la pénicilline, mais d'action beaucoup plus rapide. Ces mêmes auteurs ont déterminé ses limites thérapeutiques : très toxique, elle ne pourra être employée par voie veineuse. Elle n'est pas absorbée par les tissus, ce qui implique son emploi par voie locale.

Elle n'agit pas sur les mêmes germes que la pénicilline, ses modes d'action sont aussi différents, car aucune des deux n'inhibe ou n'exalte l'activité bactéricide de l'autre.

GRAMICIDINE S

En U.R.S.S., on a isolé et produit sur une vaste échelle un polypeptide bactéricide, que l'on a nommé gramicidine soviétique, ou gramicidine S.

Elle est produite par culture de bactérie type « *Bacillus brevis* » dans un autolysat de levure à 10 % avec 0,5 % de glucose, extraite par l'alcool et cristallisée sous forme de minces aiguilles incolores.

Son action anti-bactérienne est remarquable non seulement sur les germes gram-positifs, mais sur les germes gram-négatifs.

Sa toxicité n'est pas plus grande que celle des autres dérivés et l'un de ses traits particuliers est sa très grande stabilité. Le chauffage à 160° n'altère en rien son activité.

Elle s'est montrée efficace dans la protection des animaux contre l'infection anaérobie.

Insoluble dans l'eau, les alcalis, les acides, elle se solubilise dans l'alcool.

La gramicidine S est distribuée en ampoules contenant une solution alcoolique à 4 % de la substance sèche. Sous cette forme, elle se conserve pendant 2 ans et plus. Au moment de l'employer, on la dilue avec 100 volumes d'eau.

On peut également l'employer sous forme d'onguent en diluant la solution à 4 % avec 50 volumes d'huile de ricin. Elle est très soluble et stable dans les huiles et passe facilement de celles-ci dans l'eau.

Pour le traitement des infections de la peau, la solution initiale est diluée au 100° avec de l'alcool à 70°.

Un caractère très important est qu'elle soulage la douleur.

Le Professeur Sergulev, vice-président du Conseil médical des Recherches de l'U.R.S.S., cite 300 cas de plaies des tissus mous au stade de nécrose, de brûlures graves, d'abcès de la paroi abdominale et d'affections anaérobies, sur lesquels des solutions aqueuses de gramicidine S ont été appliquées quotidiennement et abondamment pendant 45 jours, délai au bout duquel la plaie infectée ne présentait plus de germes. Dès lors, on utilisa un onguent à la gramicidine.

La disparition des tissus nécrosés était totale et l'apparition des granulations ainsi que l'épithélialisation ont été très rapides.

Pour préparer des greffes cutanées, on arrose la plaie de gramicidine S avant et après transplantation des greffons.

Des cas d'ostéomyélite, d'empyème et péritonites ont été très rapidement guéris.

Les affections cutanées disparaissent très rapidement avec les solutions alcooliques et il semble même que toutes les plaies traitées d'une façon prophylactique par la gramicidine-S aient guéri par première intention.

Levaditi, Penau, Pérault et Erikson ont pu en 1942 isoler d'un *Penicillium*, le *Penicillium corylophyllum* D.x une substance à haute activité bactéricide vis-à-vis du staphylocoque, chimiquement différente de la pénicilline, très sensible aux PH acides ou alcalins, à l'action de l'alcool, thermolabile et absorbable sur un support approprié; l'éluion consécutive permet d'obtenir ce principe actif sans perte d'activité et à concentration élevée.

G. Ramon, Richou et J. Ramon, partant du phénomène général de l'antagonisme microbien d'où découle la pénicillinothérapie, ont examiné les propriétés antagonistes des filtrats de *B. subtilis*.

Ces filtrats de microbes saprophytes, inoffensifs, même à fortes doses, ont des propriétés bactériostatiques, bactéricides et bactériolytiques vis-à-vis des bactéries pathogènes comme le *B. diphtérique*, le *B. de Preisz* Nocard, la Bactérie charbonneuse, le *B. de la pseudo-tuberculose*, le *B. dysentérique* (Shiga). Ils pensent que c'est grâce à des actions de caractère diastasique que ces filtrats peuvent altérer profondément et même détruire totalement la toxicité que possèdent *in vitro* et *in vivo* certaines toxines bactériennes (diphtérique, staphylococcique, tétanique, etc...). Les recherches des auteurs sont en cours pour extraire, sous forme concentrée et purifiée, le principe actif des filtrats ou « subtiline » avec lequel des essais thérapeutiques pourront être entrepris.

CHAPITRE TROISIÈME

Pénicilline et Sulfamides

Il semblerait logique, après l'étude que nous venons de faire sur les sulfamides et la pénicilline, de conclure que l'on peut utiliser l'un ou l'autre médicament, mais non les deux simultanément.

Les deux médicaments sont remarquablement actifs. Les sulfamides ont l'avantage de leur grande maniabilité, de leur facilité d'administration *per os*, de leur prix de revient peu onéreux, et de leur grande facilité de fabrication. La pénicilline est encore d'un prix de revient très élevé qui limite dans une certaine mesure son application. Mais elle n'est pas toxique, ne dépend pas de la concentration en germes et n'est pas influencée par la présence d'autolysats.

Nous avons vu qu'il existe des sulfamido-résistances. Connues déjà depuis plusieurs années et étudiées avec d'autant plus de précision que le domaine de la thérapeutique sulfamidée s'est accru, elles ont déjà été suffisamment précisées tant dans leur mode d'apparition que dans les circonstances qui les favorisent.

De son côté, la pénicilline, quoique d'application plus récente en thérapeutique, s'est déjà révélée sans action sur certains germes.

Devant ces échecs thérapeutiques, ajoutés à la difficulté d'obtenir des grandes quantités de pénicilline et à l'inconvénient non négligeable de l'emploi à hautes doses des sulfamides, on a tenté d'associer, dans un même traitement, pénicilline et sulfamide.

Rammelkamp et Keefer ont, par des expériences effectuées *in vitro*, montré toute la valeur de cette association.

Déjà Ungar avait étudié l'effet de l'acide para-amino-benzoïque et de la sulfapyridine sur l'activité de la pénicilline.

L'activité de la pénicilline sur *Bacillus subtilis* dans un milieu synthétique contenant de la caséine hydrolysée est

considérablement accrue après addition d'acide para-amino benzoïque. Le même phénomène est constaté sur le staphylocoque doré cultivé dans le même milieu synthétique et traité par la même association l'acide para-amino-benzoïque pénicilline.

De nombreuses expériences ont permis de constater qu'une solution de pénicilline sodique à 75 % additionnée d'acide para-amino-benzoïque à 1/2.500 a la même activité qu'une solution de pénicilline au 1/40.000. On a même obtenu une action équivalente à une dose double de pénicilline.

La quantité d'acide para-amino-benzoïque serait nettement insuffisante par elle-même pour avoir une action sur le streptocoque ou le staphylocoque.

J.-W. Bigger a étudié la synergie pénicilline+sulfamide *in vitro* sur le staphylocoque pyogène en utilisant le sulfathiazol. Il a noté qu'il augmente considérablement le pouvoir inhibiteur de la pénicilline ou de la sulfapyridine.

Les expériences effectuées sur la souris semblent confirmer les résultats obtenus *in vitro*. Lorsqu'on administre à la fois sulfapyridine et pénicilline, à petites doses, à la souris infectée par des streptocoques ou des staphylocoques, l'effet est plus grand que ne le serait celui de chaque médicament employé séparément.

Lara Guittard confirme par l'expérience suivante la synergie pénicilline + sulfamide vis-à-vis des streptocoques hémolytiques et des staphylocoques. Il inocule par voie intra-péritonéale 18 souris avec du streptocoque. Un autre lot de 18 souris est inoculé avec des staphylocoques; chacune reçoit 500×10^6 staphylocoques.

Dans chaque groupe, on prend 6 souris que l'on traite avec une dose de sulfapyridine trop faible pour assurer la protection.

Six autres de chaque groupe reçoivent une faible dose de pénicilline. Les six dernières de chaque groupe sont traitées simultanément par les deux substances.

Des souris ne reçoivent aucun traitement et servent ainsi de témoins.

Le traitement dure quatre jours à raison de deux injections par jour. Voici le tableau de survie:

Souris traitée par :	Sulf. pyridine 0.1 à 0.5 % 2 fois par jour	Sel de soude de pénicilline	Traitement associé	Témoins	Inoculée par
1 ^{er} jour	6	6	6	1	Staphy- locoque
2 ^e »	2	5	6	0	
3 ^e »	1	2	6	0	
4 ^e »	1	2	6	0	
5 ^e »	1	1	6	0	
6 ^e »	1	1	4	0	
7 ^e »	1		4	0	

Souris traitée par :	Sulfapyridine 0.1 à 0.5 % 2 fois par jour	Si de soude de pénicilline	Traitement associé	Témoins	Inoculée par :
1 ^{er} jour	0	4	5	1	
2 ^e »	0	4	5	0	
3 ^e »	0	2	4	0	Strepto- coque
4 ^e »	0	2	4	0	
5 ^e »	0	1	4	0	
6 ^e »	0	1	4	0	
7 ^e »	0	1	1	0	

On peut conclure des résultats de l'expérience que la survie avec le traitement associé a été considérablement augmentée par rapport à celle constatée pour chacun des deux composants du traitement.

Pour les souris inoculées avec du streptocoque, à la fin du traitement (soit le 4^e jour), la survie est: de 6 pour celles qui ont subi le traitement associé, de 1 pour celles traitées à la sulfapyridine et de 2 pour celles traitées à la pénicilline. Le 7^e jour, elle est encore de 4 pour le traitement associé.

Pour les souris inoculées avec du staphylocoque, la survie est moins importante; elle n'est que de 4 souris contre 0 pour la sulfapyridine et 2 pour la pénicilline.

Quant aux témoins, dans les deux cas, un seul a survécu le 1^{er} jour, mais aucun à partir du 2^e jour.

Les recherches faites sur ce sujet jusqu'à ce jour semblent apporter la preuve d'une synergie sulfamido-pénicilline sur les micro-organismes plutôt que d'une réaction chimique.

Le Professeur Garrod, dans une conférence qu'il a faite lors de son passage à Paris, ne s'est pas montré partisan de l'association pénicilline-sulfamide. En effet, dit-il, la pénicilline n'agit que sur les germes en train de se diviser. Or, si on ajoute des sulfamides qui empêchent la division, à la pénicilline, qui agit sur la division, on n'obtient aucun résultat.

Ce raisonnement est tout théorique; il est infirmé tant par les expériences de laboratoire que par les faits cliniques. Le fait que la pénicilline agit surtout localement, tandis que le sulfamide agit par voie générale était déjà une indication d'employer une thérapeutique mixte et les observations que nous allons donner au chapitre suivant établissent la valeur réelle de cette thérapeutique.

En fait, il est maintenant nettement établi que les sulfamides agissent en inhibant, probablement par une action chimique, l'action indispensable des facteurs de croissance microbienne, acide para-amino-benzoïque, acide pantothénique, vitamine P.P.

Il est vraisemblable que la pénicilline agit de la même façon, mais sur des facteurs différents, ce qui est une raison de plus de préconiser l'association des deux médicaments.

En outre, sans revenir sur la rapidité d'action de ces médications, nous rappellerons que, tandis que la pénicilline passe dans l'organisme très rapidement (la concentration sanguine atteint son maximum 10 à 15 minutes après une injection (1) intra-musculaire) et est éliminée très vite par les urines (70 à 80 % d'élimination en 3 à 5 heures), le métabolisme des sulfamides est beaucoup plus lent.

Enfin, il est bon de rappeler que la pénicilline, dont la molécule est grosse (poids moléculaire aux environs de 645), et qui diffuse mal à travers les divers tissus et les membranes, est un médicament dont l'action est avant tout locale, qui doit être employé localement, tandis que les sulfamides, à petites molécules, diffusent mieux et sont mieux adaptés à un traitement.

Nous, en terminant ce chapitre, que l'association sulfamide-pénicilline n'est pas la seule qui soit susceptible de donner de bons résultats. R. Dujarric de la Rivière, Et. Roux et J. Cheve ont montré (2) que dans l'infection méningococcique expérimentale, l'association des sulfamides et du sérum anti-méningococcique donne des résultats très sensiblement supérieurs à ceux obtenus avec chacun de ces médicaments employés séparément.

Il est certain que d'autres associations médicamenteuses seront trouvées qui feront faire un progrès important à la thérapeutique des maladies infectieuses.

(1) Cette élimination rapide et importante a permis de mettre au point un procédé de récupération de la pénicilline dans les urines. Actuellement, à l'Institut Pasteur, M^{me} Tréfouël traite systématiquement les urines des malades en cours de traitement et récupère entre 30 et 40 % de la pénicilline administrée. On obtient un produit très pur, très actif, qui est utilisé pour de nouveaux malades.

(2) **Ac. de Méd.** 18 juillet 1939, t. CXXII, n° 27, pp. 159-163.

CHAPITRE QUATRIÈME

Observations

Parmi les cas de septicémies, de méningites, de pleurésies et d'infections diverses qui ont été soignés à l'Hôpital Pasteur par le traitement mixte sulfamide-pénicilline, nous avons retenu quelques observations qui se rapportent à des infections particulièrement graves (septicémies à staphylocoques, méningites à pneumocoques) ou qui sont particulièrement démonstratives.

*
* *

MÉNINGITES

OBS. n° 1. — Jacques B..., âgé de 20 ans, est admis à l'Hôpital Pasteur pour une infection remontant à une dizaine de jours et qui se manifestait cliniquement par des malaises, des frissons, de la température, une céphalée intense avec légère raideur de la nuque.

A son entrée, le 25 février 1945, il paraît maigre, pâle, affaibli, mais on ne peut constater aucun signe clinique net. Sa température est à 38°5.

Le 26, le malade souffre de la tête; une ponction lombaire donne un liquide trouble, opalescent, avec 10.000 éléments et présence d'un diplocoque gram-négatif, ayant la morphologie du méningocoque.

On injecte 10.000 unités de pénicilline par voie intrarachidienne et 80.000 par voie intra-musculaire. Le soir, la température monte à 39°4, alors que le matin elle était à 38°5. On prescrit alors 5 grammes de septoplax.

Le 27 au matin, la température est tombée à 36°6, le liquide de ponction lombaire est plus clair. On injecte 15.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et

80.000 unités par voie intra-musculaire et on donne 5 grammes de septoplax. La température monte le soir à 38°5.

Le 28, la température retombe à 37°3. On supprime le septoplax.

On injecte encore 15.000 unités par voie intra-rachidienne et 120.000 unités par voie intra-musculaire.

Le 1^{er} mars, on ne fait plus que 120.000 unités intra-musculaires. Le malade est mieux et commence à s'alimenter.

Le 2 mars, même traitement; la température ne dépasse pas 37°.

Le 3 mars, 80.000 unités par voie intra-musculaire.

Le 4 mars, même traitement.

Le 5 mars, arrêt de la pénicilline.

Le 6 mars, le malade quitte l'hôpital, guéri.

En résumé, il s'agit d'une méningite à méningocoques dont la température s'était élevée, malgré une première dose considérable de pénicilline; la température est redescendue en deux jours par l'adjonction de 10 grammes de septoplax au traitement par la pénicilline.

OBS. n° II. — Danielle C..., âgée de 10 mois, entre à l'Hôpital Pasteur le 17 avril 1945 avec le diagnostic de méningite à méningocoque.

Nous trouvons l'enfant abattue, avec une légère raideur de la nuque et signe de Kernig. Une ponction lombaire est pratiquée et on injecte 10.000 unités de pénicilline.

Les examens de laboratoire donnent: 300 éléments, pas de germes ni à l'examen direct, ni à la culture. On prescrit 4 gr. de pyrimal *per os*. La température est à 39°5.

Le 18, la température est tombée à 37°2. L'enfant est moins raide. Le liquide de ponction est clair. On injecte 10.000 unités de pénicilline et on donne 4 gr. de pyrimal.

Le 19, mieux sensible. La température à 36°7. On arrête l'emploi de la pénicilline. On donne 4 gr. de pyrimal.

Le 20, la température est à 36°7; 3 gr. de pyrimal.

Le 21, même traitement.

Le 22, l'enfant va très bien; 2 gr. de pyrimal.

Le 23, même traitement.

Le 24, 4 gr. de pyrimal.

Le 25, on arrête tout traitement. L'enfant va très bien; elle pèse 8 kg. 100 au lieu de 7 kg. 530 à son arrivée. Elle quitte l'hôpital.

En résumé: méningite à méningocoques. Le traitement mixte pyrimal-pénicilline a enrayé en deux jours les phénomènes méningés et la température, malgré une dose faible de pénicilline (20.000 unités) et le traitement sulfamidé, continué seul, a permis d'obtenir la guérison.

OBS. n° III. — Antoinette R..., 22 ans, entre à l'Hôpital Pasteur pour méningite cérébro-spinale. Elle est dans un état grave, subcomateuse et agitée. Température à 37°4, céphalée intense, raideur très marquée, vomissements.

Ponction lombaire: 11.000 éléments dans le liquide céphalo-rachidien, pas de germes. On injecte 20 cc. de solu-septoplax par voie intra-rachidienne; on donne, *per os*, 8 gr. de méthyldiazine et 4 gr. de septoplax.

Le lendemain, température à 40°; malade très agitée, délirante; liquide céphalo-rachidien très trouble; 23.000 éléments.

On poursuit le traitement sulfamidé et on ajoute 15.000 unités de pénicilline.

Le 6, température à 39°; malade encore délirante; 5.000 éléments dans le liquide; 15.000 unités de pénicilline. Même traitement sulfamidé.

Le 7, température à 38°; amélioration très nette des symptômes généraux et méningés; 1.300 éléments dans le liquide.

15.000 unités de pénicilline, 6 gr. de méthyldiazine, 2 gr. de septoplax.

Les jours suivants, l'état va en s'améliorant; on supprime la pénicilline le 8. On diminue progressivement les sulfamides qui seront arrêtés le 16.

On n'observe plus ni rechute, ni retour du délire, jusqu'au départ de la malade, après guérison complète, le 4 mai.

OBS. n° IV. — Olivier P..., entre le 10 mars 1945 à l'Hôpital Pasteur pour méningite à méningocoques.

Le 1^{er} mars, il est heurté par un camion et perd connaissance. Un premier examen met en évidence une fracture du rocher, une luxation de l'épaule droite avec arrachement des téguments, une luxation des vertèbres lombaires, un énorme hématome de la région fessière, une amnésie totale. Le lendemain, on le transporte dans une clinique où on diagnostique une hémorragie méningée.

Les jours suivants, l'amnésie persiste.

Le 8 mars, la température fait un brusque clocher à 39°.

Le 10, à son arrivée à l'Hôpital Pasteur, le malade est agité; l'amnésie est complète.

Le 11, une ponction lombaire donne un liquide trouble dans lequel les examens de laboratoire révèlent la présence de méningocoques. On injecte 10.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et on donne 8 gr. de septoplax. Température à 38°.

Le 12, état stationnaire; même traitement.

Le 13, légère lucidité; température à 38°. Même traitement.

Le 14, même état, même température. On supprime l

pénicilline; on la remplace par 20 cc. de septoplix injecté par voie rachidienne et par 8 gr. de septoplix *per os*.

Le 15, chute de la température à 37°3. Le malade est plus lucide; 8 gr. de septoplix *per os*. Les jours suivants, le mieux s'accroît et on diminue la dose de septoplix.

Le 20, le malade entre en convalescence; on supprime tout traitement.

Il s'agit d'une méningite à méningocoques qui, après avoir été améliorée par le traitement mixte, n'a pu être réduite que par les sulfamides. C'est donc ici un échec de la thérapeutique mixte.

OBS. n° V. — Yannick H... est envoyée à l'Hôpital Pasteur le 2 mai 1945, pour syndrome méningé. L'enfant se plaint beaucoup, est abattue et très raide. Elle pèse 4 kg. 730. Température à 37°4. 1 gr. de septoplix et 3 gr. de pyrimal.

Le 3, ponction ventriculaire qui donne un liquide clair. 1.000 éléments; méningocoques à l'examen direct. 15.000 unités de pénicilline sont injectées. Une ponction lombaire donne un liquide sanguinolent; on injecte 10.000 unités de pénicilline; on donne 1 gr. de septoplix et 3 gr. de pyrimal.

Le 4, toujours abattue et raide. La ponction lombaire montre la présence de 500 éléments dans le liquide céphalo-rachidien. On injecte 5.000 unités de pénicilline. Ponction ventriculaire: liquide citrin, 1.000 éléments, pas de germes à l'examen direct. On injecte 10.000 unités de pénicilline et on donne 1 gr. de septoplix et 3 gr. de pyrimal *per os*.

Le 5, dyspnée marquée. Ponction lombaire, 4.300 éléments. 10.000 unités de pénicilline. Ponction ventriculaire: 800 éléments; 10.000 unités de pénicilline, 3 gr. de pyrimal, 1 gr. de septoplix.

Les 6, 7 et 8, même traitement.

Le 9, ponction ventriculaire: 10.000 unités de pénicilline, mêmes doses de sulfamide. Les 10 et 11, mêmes doses.

Le 12, ponction lombaire, 18 éléments; mêmes doses de sulfamide.

Le 13, ponction ventriculaire: 10.000 éléments. On diminue la dose de sulfamide.

OBS. n° VI. — Sidonie B..., 57 ans, à la suite d'une rhinopharyngite, est prise de céphalée et de vomissements.

A son arrivée à l'Hôpital Pasteur, le 6 janvier 1945, elle présente une raideur très marquée de la nuque et du rachis et un signe de Kernig.

La ponction lombaire donne un liquide trouble dans lequel on trouve 10.000 éléments, 1 gr. 50 % d'albumine et des pneumocoques.

Le 7: la température est à 37°5. On prescrit 4 gr. de septoplix et 12 gr. de pyrimal.

La malade se plaint toujours de la tête. Même traitement

sulfamidé, auquel on ajoute 10.000 unités de pénicilline injectées par voie intra-rachidienne.

Le 9: même état, même traitement sulfamidé, pas de pénicilline.

Le 10: légère amélioration, douleurs dans les jambes. température à 38°3. Même traitement.

Le 11: même traitement par le sulfamide: 10.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne.

Le 12: même traitement par sulfamide et pénicilline. La température tombe à 36°9.

Le 13: amélioration sensible. On supprime septoplax et pénicilline; on laisse 8 gr. de pyrimal.

Les jours suivants, le mieux se précise; on diminue progressivement le pyrimal.

Le 23, on arrête tout traitement.

Le 24, de nouveau la malade accuse des céphalées; température à 38°; on donne 5 gr. de diazine.

Les jours suivants, la température tombe lentement; même traitement.

Le 27, douleurs gastriques; on supprime les diazines.

L'amélioration continue les jours suivants et la malade part en convalescence le 6 février.

Il s'agissait, dans ce cas, d'une méningite à pneumocoques qui semblait peu influencée par les sulfamides. L'adjonction de faibles doses de pénicilline (30.000 unités en tout) ont suffi à enrayer très rapidement son évolution.

OBS. n° VII. — Jean-Bernard M..., âgé de 8 mois, est envoyé à l'Hôpital Pasteur pour une méningite à staphylocoques, diagnostiquée en ville.

A son arrivée, le 28 février 1945, l'enfant est très raide; la ponction lombaire donne un liquide contenant 4.660 éléments, mais ne montrant pas la présence de germes.

On donne à l'enfant 3 gr. de septoplax. Il prend bien ses biberons et dort. La température est à 38°.

Le 1^{er} mars, la température s'élève à 38°6; le liquide de ponction lombaire est rosé. On injecte 10 cc. de septoplax par voie intra-rachidienne et 10.000 unités de pénicilline également par voie intra-rachidienne, et on fait prendre à l'enfant 3 gr. de septoplax *per os*.

Le 2, léger mieux. La température est tombée le matin à 38°4 et le soir à 37°6. Le liquide de ponction lombaire est légèrement rosé et en hypertension. Même traitement que la veille.

Le 3, la température se maintient à 37°; l'amélioration continue ensuite. On supprime pénicilline et septoplax par voie intra-rachidienne, mais on donne 3 gr. de septoplax *per os*. Le lendemain, le mieux continue; même traitement.

Le 5, la raideur commence à diminuer. La température

est à 37°2; on donne 2 gr. de septoplax. Les jours suivants, la température se stabilise à 37°2 et on donne 2 gr. de septoplax par jour.

Le 9, on supprime toute thérapeutique. L'enfant est gai et vif.

Le 12, il sort de l'hôpital. Son poids, qui était à l'arrivée de 8 kg. 430, est à son départ de 8 kg. 540.

En résumé, méningite à staphylocoques chez un enfant de 8 mois traité pendant deux jours par des doses élevées de septoplax localement et par voie générale, et pénicilline par voie intra-rachidienne. Traitement ayant amené une chute importante de température et une amélioration entretenue par les sulfamides seuls.

OBS. n° VIII. — Roger C..., 34 ans, est victime d'un accident entraînant une plaie dans la région frontale droite avec fracture du frontal. L'état général est très atteint (une ponction lombaire a mis en évidence la présence de pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

A son arrivée, le 31 mars 1945, le malade est très choqué. Il présente une plaie infectée dans la région frontale. Entre les lèvres de la plaie, on voit l'os qui présente une solution de continuité de 5 mm environ. Une ponction lombaire donne un liquide clair. On injecte 15.000 unités de pénicilline et on donne 10 gr. de septoplax. Température à 37°7.

Le 1^{er} avril, la température monte à 38°8; même état: 10 gr. de septoplax.

Le 7, température à 37°1. Ponction lombaire, 10.000 unités de pénicilline, 800 éléments dans le liquide: 6 gr. de septoplax.

Le 8, la température remonte à 37°6. La plaie suppure beaucoup; pus d'odeur fétide. 6 gr. de septoplax.

Le 9, la température remonte à 38°. Ponction lombaire; 10.000 unités de pénicilline, 6 gr. de septoplax.

Le 10, même état; 6 gr. de septoplax.

Le 11, même état; ponction lombaire: 160 éléments dans le liquide. 10.000 unités de pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien; 10.000 unités de pénicilline dans la plaie et 6 gr. de septoplax *per os*.

Le 12, température à 37°5. 10.000 unités de pénicilline dans la plaie, 6 gr. de septoplax.

Le 13, même état. 4 gr. de septoplax, 10.000 unités de pénicilline dans la plaie. Ponction lombaire: 13 éléments.

Le 14, même état, 4 gr. de septoplax.

Le 15, la température tombe à 36°5. Le malade commence à s'alimenter; 10.000 unités de pénicilline localement, 4 gr. de septoplax *per os*.

Les 16, 17 et 18, la température toujours en dessous de 37°; le mieux continue; même traitement.

Le 19, 4 gr. de septoplax; la température remonte à 37°2.

Le 20, température à 37°6, 10.000 unités de pénicilline localement et 4 gr. de septoplax.

Le 21, la température retombe à 36°9 et le soir à 37°5; 4 gr. de septoplax.

Le 22, température à 37°2, 10.000 unités de pénicilline, 4 gr. de septoplax. Le malade va bien.

Le 23, arrêt de tout traitement.

Le 24, le malade quitte l'hôpital.

En résumé: méningite consécutive à une plaie infectée du crâne, traitée par 65.000 unités de pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien, 90.000 unités localement et 138 gr. de septoplax *per os*.

OBS. n° IX. — Pierre L... entre à l'Hôpital Pasteur le 27 février 1945. Le début de l'affection remonte au 12 février. Le point de départ est une brûlure par de l'essence à la face interne de l'avant-bras gauche.

Le 25 février, le malade se plaint de céphalée intense. Il est pris de vomissements, de constipation; la température est élevée. On constate une raideur de la nuque.

Le 27 février, il entre à l'hôpital. L'examen pratiqué à son arrivée permet de constater: céphalée moins vive, température à 38°5, nuque raide, dermographisme, signe de Kernig.

Rien à signaler par ailleurs. Une ponction lombaire est pratiquée: le liquide est légèrement trouble. Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants: 1.200 éléments; pas de germes à l'examen direct et après centrifugation; ni sucre, ni albumine.

On donne au malade, pendant 24 heures, 4 gr. de méthyl-diazine et 6 gr. de septoplax. La plaie du bras, lavée à l'eau physiologique, est poudrée au septoplax, puis couverte d'une pommade au baume du Pérou.

Le 28, le malade paraît très abattu; sa température, qui était descendue le matin à 37°5, remonte à 38°7. Il se plaint beaucoup de la tête et de la nuque. La ponction lombaire donne un liquide trouble. Les examens de laboratoire ne révèlent ni sucre, ni albumine, ni germes. On injecte 20 cc. de septoplax par voie intra-rachidienne. On maintient le traitement général de 4 gr. de méthyl-diazine et 6 gr. de septoplax.

Le 1^{er} mars, le malade souffre toujours beaucoup. La température reste à 38°. La ponction lombaire montre un liquide purulent. On trouve 4.500 éléments, pas de germes, 0 gr. 28 % de sucre. On injecte 20 cc. de septoplax par voie intra-rachidienne; on prescrit 4 gr. de septoplax et 8 gr. de méthyl-diazine *per os*. Le malade semble toujours souffrir.

On décide alors d'effectuer une seconde ponction à 16 h. On injecte 15.000 unités de pénicilline.

Le 2 mars, la température est tombée au-dessous de 38° et on note un mieux sensible.

Le liquide de ponction lombaire est trouble; on injecte 15.000 unités de pénicilline. Le laboratoire indique la présence de 900 éléments. On maintient 4 gr. de septoplix et 8 gr. de méthyl-diazine *per os*.

Le 3 mars, l'amélioration continue. La ponction lombaire donne un liquide clair. On injecte encore 15.000 unités de pénicilline, et on maintient 4 gr. de septoplix et 8 gr. de méthyl-diazine. Le liquide céphalo-rachidien contient 150 éléments, mais ni germes, ni sucre, ni albumine.

Le 4 mars, le malade est nettement moins raide, on ne fait pas de ponction lombaire, on décide de l'alimenter un peu, on donne encore 4 gr. de septoplix et 8 gr. de méthyl-diazine.

Le 5 mars, l'amélioration continue; une ponction lombaire donne un liquide clair; on décide cependant d'injecter encore 10.000 unités de pénicilline. On trouve à l'examen microscopique 70 éléments, mais ni sucre, ni albumine, ni germes. *Per os*, on donne 2 gr. de septoplix et 6 gr. de méthyl-diazine; on continue l'alimentation.

Le mieux se maintient et la brûlure se cicatrise. Le malade prend chaque jour 2 gr. de septoplix et 4 gr. de méthyl-diazine.

Le 8 et le 9, on donne toujours 2 gr. de septoplix et 2 gr. de méthyl-diazine.

Le 10, il ne prend plus qu'1 gr. de septoplix.

Le 11, on supprime totalement les sulfamides et le malade commence à se lever. La brûlure suppure toujours; on poudre au septoplix et on met une pommade au baume du Pérou. Le malade pèse à ce moment 58 kilogs.

Le 24, complètement rétabli il quitte l'hôpital; il pèse à ce moment 65 kg. 500.

Les jours suivants, nous avons revu le malade qui revient pour faire faire son pansement, il va bien et la brûlure est en bonne voie de cicatrisation.

Il s'agit donc d'un malade entré pour méningite ayant son point de départ dans une brûlure infectée. Malgré un traitement intensif par les sulfamides: 16 gr. de méthyl-diazine, 16 gr. de septoplix *per os*, et 40 cc. de septoplix par voie intra-rachidienne en 3 jours, l'état s'était aggravé.

On décida alors d'associer pénicilline et sulfamides. Le malade reçut 5.500 unités de pénicilline, 14 gr. de septoplix et 30 gr. de méthyl-diazine en 4 jours. Ce nouveau traitement fit céder les phénomènes généraux.

Il semble donc y avoir synergie entre pénicilline et sulfamide puisque ce dernier médicament s'était montré impuissant à entraver la marche de l'affection avant l'intervention de la pénicilline et que, d'autre part, la quantité de pénicilline aurait été normalement incapable, administrée seule, d'avoir raison de l'état infectieux du malade. Les sulfamides donnés les jours suivants à doses décroissantes ont agi comme une cure de consolidation.

OBS. n° X. — Daniel C..., 27 mois, est hospitalisé le 1^{er} avril pour méningite ayant débuté la veille.

Signes méningés typiques, vomissements, raideur de la nuque, constipation, légère inégalité pupillaire, mais bon état général.

Enfant peu abattu, température à 37° 3. Ponction lombaire: liquide avec 1200 éléments, pas de germes. On injecte 15 cc. de septoplax par voie intra-rachidienne; on donne *per os* 3 gr. de méthyldiazine et 1 gr. de septoplax.

Le 2, l'état général est bon mais la température se maintient à 38° 2. Le liquide céphalo-rachidien est trouble. On injecte 10.000 unités de pénicilline et on continue les sulfamides.

Le 3, température à 37° 2. 1.700 éléments dans le liquide.

Les jours suivants, la température tombe à 37°, le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit. On diminue progressivement les sulfamides qu'on arrête définitivement le 8.

Les jours suivants, la guérison est complète et rapide. L'enfant sort le 18 avril.

OBS. n° XI. — François Léon D..., 42 ans, est hospitalisé le 30 mars pour une méningite ayant débuté la veille.

Il présente les symptômes typiques de méningite cérébro-spinale: angine, céphalée, température à 38° 5, abattement, vomissements, constipation, contracture rachidienne, photophobie, dermatographie.

Le liquide céphalo-rachidien contient 32.000 éléments (polynucléaires), mais aucun germe n'est trouvé ni à l'examen direct, ni à la culture. On injecte 20 cc. de septoplax par voie intra-rachidienne.

Le lendemain, le liquide est plus clair, mais l'état général continue à être grave. On injecte 150.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et 8 gr. de méthyldiazine *per os*.

Le 1^{er} avril, la température descend. Même traitement. L'état général s'améliore. Le liquide s'éclaircit, 900 éléments.

Les jours suivants, l'état général s'améliore encore; on diminue progressivement les sulfamides et le malade quitte l'hôpital le 20 avril, entièrement rétabli.

*
**

SEPTICEMIES

OBS. n° I. — Marcelle F., est hospitalisée à l'Hôpital Pasteur le 21 février 1945, venant de l'hôpital Bégin, pour septicémie post-abortum à streptocoques. Il y a un mois

environ, la malade a fait une fausse couche spontanée de 2 mois et demi environ, précédée d'une longue ascension thermique à 40°.

Le lendemain et les jours suivants, pertes sanguinolentes, fétides; température à 39 et 40°.

Traitement sulfamidé: 6 gr. par jour de thiazomide amenant une amélioration transitoire.

Le 10 février, brusquement, poussée thermique à 40°8; un curettage ramène quelques débris membraneux.

Au réveil de l'anesthésie: hémiplégie gauche et réaction méningée discrète. Les jours suivants, la température oscille entre 40° et 37°. Frissons, altération de l'état général, insomnie, inappétence, anémie discrète.

A son arrivée à l'Hôpital Pasteur, le 21 février, la malade est très abattue; la température est à 39° 5. Une hémoculture est pratiquée, elle ne permet pas de préciser la nature du germe en cause; une numération globulaire révèle 23.000 globules blancs dont 88 % de polynucléaires.

On injecte à la malade 160.000 unités de pénicilline et on lui donne *per os* 10 gr. de méthyldiazine. Au bout de 36 heures l'amélioration est surprenante. La température est à 37°, l'état général excellent. On continue le même traitement les jours suivants.

Brusquement, le 26 février, la température remonte, oscillant entre 38° et 39°. L'état général cependant reste bon.

Devant cette poussée thermique on émet l'hypothèse d'une intoxication sulfamidée et on supprime la méthyldiazine.

Les jours suivants, la malade n'a donc plus que le traitement par pénicilline à raison de 120.000 unités par jour.

On observe alors une réaction ganglionnaire inguinale droite. La température demeure au-dessus de 38°. Le 6 mars et les jours suivants, on injecte 200.000 unités de pénicilline. La température redescend entre 37° et 38°. Le traitement est arrêté le 14 mars. La guérison semble définitive.

En résumé: septicémie post-abortum, devenue sulfamido-résistante à la suite d'un premier traitement.

Le traitement mixte, pénicilline-sulfamide donne rapidement de bons résultats. On est obligé d'abandonner les sulfamides après 6 jours de traitement, car une nouvelle poussée thermique à 38° 6 est attribuée à leur emploi trop prolongé. La pénicilline désormais employée seule amènera la malade à la guérison.

Devant un résultat si rapide du traitement mixte, on peut penser qu'institué dès le début à la place de la première cure sulfamidée il aurait jugulé l'affection et une seconde poussée thermique ne se serait sans doute pas produite.

OBS. n° II. — Madeleine T..., 28 ans, est prise brusquement le 2 novembre 1944 de frissons, température élevée.

A l'hôpital Saint-Antoine où on l'a transportée on a pratiqué plusieurs hémocultures. Toutes ont révélé la présence de staphylocoques. Un traitement associé sulfamides et 30.000 unités de pénicilline fit apparaître un mieux sensible.

Mais trois mois après, une aggravation se produisit avec signes méningés et polynucléose rachidienne importante.

Les sulfamides amenèrent une amélioration qui ne fut que passagère car le traitement dut être interrompu par intolérance de la malade. La rechute se produisit; on trouva des staphylocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 16 février, elle est transportée à l'hôpital Pasteur pour y recevoir un traitement par la pénicilline.

A son arrivée, la céphalée est intense, la raideur de la nuque très nette, les vomissements abondants et la température atteint 39°. Le liquide de la ponction lombaire est trouble. Il contient 1200 éléments et la culture montre la présence de staphylocoques.

On injecte immédiatement 15.000 unités par voie intrarachidienne.

Le 17, un léger mieux semble se dessiner. Cependant le liquide de ponction est trouble et contient encore 2.400 éléments. La température reste à 39° 2. On injecte 10.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et 20.000 par voie intra-musculaire, en injection de 20.000 toutes les 3 heures.

Le 18, la température est à 39° 2, la malade est plus abattue. On injecte 15.000 unités de pénicilline par voie intrarachidienne et 200.000 unités par voie intra-musculaire.

Le liquide de ponction semble plus clair, mais la malade est encore très fatiguée. 15.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et 160.000 unités par voie intra-musculaire.

Le 20, la température reste à 39°, le pouls est rapide, la malade est prise de vomissements. Elle se plaint en outre de douleurs dans les membres inférieurs. La nuque est raide. On donne 160.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire.

Le 21, l'état reste stationnaire, 160.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et 160.000 unités par voie intra-musculaire.

Le 22, la température monte à 39° 2, le pouls est rapide. En présence de cet état qui ne s'améliore pas on décide d'ajouter 4 gr. de méthyldiazine au traitement qui comprend 10.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et 160.000 par voie intra-musculaire.

Le 23, la température est à 39°; la malade souffre toujours. On donne 4 gr. de méthyldiazine *per os* et 160.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire.

Le 24, la température est tombée à 38° 2; on est obligé de supprimer la méthyldiazine, la malade étant intolérante. On continue la pénicilline: 10.000 unités par voie intrarachidienne et 120.000 unités par voie intra-musculaire.

Le 25, le mieux persiste; la température reste à 38° 2; on injecte encore 120.000 unités de pénicilline (intra-musculaire).

Le 26, l'amélioration est sensible; la température est à 37° 8. Le liquide de ponction est clair et ne contient plus que 100 éléments. On injecte 80.000 unités (voie intra-musculaire).

Le 27, même traitement; on reprend l'alimentation.

Le 28, la température tombe à 37°, on injecte 60.000 unités (voie intra-musculaire).

Le 1^{er} mars, même traitement.

Le 2 mars, une ponction lombaire donne un liquide clair; on interrompt tout traitement.

Les jours suivants, la malade se lève, reprend des forces et le 21 mars sort guérie de l'hôpital.

En résumé: il s'agit d'une malade atteinte d'une septicémie à staphylocoques, traitée d'abord par les sulfamides et par 300.000 unités de pénicilline, ce qui a amené une grande amélioration. L'interruption prématurée du traitement par suite d'une intolérance aux sulfamides a empêché la destruction complète du staphylocoque. Trois mois après, la malade a fait une méningite.

Malgré un traitement de 65.000 unités de pénicilline par voie intra-rachidienne et de 880.000 unités par voie intra-musculaire en 6 jours, on n'a pu obtenir d'amélioration.

On a ajouté 4 gr. de méthyldiazine pendant deux jours en diminuant la dose de pénicilline et immédiatement la température est tombée de 39° 2 à 38° 2.

Il a donc suffi d'une petite dose de sulfamide pour déclencher une amélioration que la pénicilline, même à fortes doses semblait impuissante à obtenir.

Dans ce cas encore, il semble y avoir une synergie entre sulfamides et pénicilline.

OBS. n° III. — Solange F... a eu au début de février un furoncle dans la région frontale droite. Elle a fait quelques poussées thermiques et un placard induré s'est constitué autour du furoncle primitif.

Le 12 février, à son arrivée à l'hôpital Pasteur, on constate un placard dermo-épidermique induré étendu, avec quelques éléments purulents au niveau du furoncle primitif et au voisinage de celui-ci une atteinte palpébrale avec une conjonctivite bilatérale très intense. La température est à 40°. On donne 6 gr. de thiazomide.

Le lendemain, l'état est stationnaire. Même traitement et 3 gouttes de solufontamide dans chaque oeil.

Le 14, hémoculture négative. Même état, 8 gr. de thiazomide, 3 gouttes de solufontamide dans chaque oeil.

Le 15, même état, même traitement sulfamidé, mais on ajoute 10.000 unités de pénicilline en injection locale.

Le 16, la température tombe le matin à 37° 8, mais remonte le soir à 39° 5. Le placard induré régresse. 10.000 unités de pénicilline localement, 6 gr. de thiazomide, 3 gr. de solufontamide.

Le 17, la température est à 39° 5. Même traitement sulfamidé mais on abandonne l'inoculation locale de pénicilline et on injecte 80.000 unités par voie intra-musculaire.

Les jours suivants, état stationnaire; on continue le même traitement. Le 23, la température est tombée à 37° 2; le malade va mieux, on cesse la pénicilline.

Le 24, on cesse les sulfamides.

Le 26, la malade fait une poussée thermique à 39° 2 et accuse des douleurs articulaires. On prescrit 4 gr. de salicylate.

La température descend peu à peu, les douleurs s'atténuent.

La température atteint 36° 7 le 3 mars. On arrête le salicylate. Le 6 mars, elle sort de l'hôpital guérie.

Dans le cas de cette malade, le traitement pénicillé local associé aux sulfamides a atténué les phénomènes locaux, mais l'infection s'était généralisée. Il a donc fallu avoir recours au traitement mixte par voie générale. Ce dernier a eu rapidement raison de l'infection.

OBS. n° IV. — Lucie F..., 37 ans, est hospitalisée le 7 mars 1945 pour septicémie puerpérale.

Le 12 février, accouchement à terme, difficile, application de forceps, infection amniotique, température à 38°, pouls à 100, liquide fétide.

Le 14 février, frissons, température à 40°, mauvais état général, mais pas de localisation infectieuse. Aucun symptôme fonctionnel à part un léger oedème des membres inférieurs, un peu d'albuminurie, et une rétention passagère d'urine. Un traitement sulfamidé est institué. Malgré ce traitement, la température oscille entre 37° et 40° avec altération de l'état général, frissons, insomnie, inappétence.

Trois hémocultures successives au cours du mois de février ont été négatives.

A son entrée à l'hôpital Pasteur, la malade est très abattue, presque comateuse, a des frissons, une température à 40°; anémie (1.500.000 globules rouges) avec leucocytose et polynucléose.

Le traitement est aussitôt institué; il consiste dans

l'injection de 200.000 unités de pénicilline par jour. Le lendemain la température descend, l'état général s'améliore, l'insomnie et l'inappétence disparaissent.

Cependant, le 12 mars et les jours suivants, la température se stabilise autour de 38°, remontant même à 39° le 20, en même temps qu'apparaît un foyer congestif pulmonaire, qui d'ailleurs régressera rapidement.

Le 24, on associe à la pénicilline 10 gr. de méthyldiazine.

Le lendemain, on donne 7 gr. de ce dernier médicament et les 26 et 27, 6 gr. chaque jour. L'état général est alors excellent et la température redescend définitivement à 37°. On cesse le sulfamide le 28 et la pénicilline le 30.

La malade quitte l'hôpital quelques jours après, complètement rétablie.

En résumé: septicémie à germe inconnu, devenue sulfamido-résistante, traitée par la pénicilline, semblant à la suite du traitement prolongé devenir pénicillo-résistante et définitivement guérie par l'association pénicilline-sulfamide.

OBS. n° V. — Renée R..., 33 ans, a accouché le 17 mars de son cinquième enfant. L'accouchement dut être terminé au forceps en raison d'un bassin rétréci.

Les suites de couches furent normales.

Le 22 mars, la malade est prise de frissons; la température monte à 39° 5 pour atteindre 40° 6 les jours suivants. La malade se plaint de douleurs abdominales à droite. Une appendicite est diagnostiquée et la malade est opérée le 26. Le même jour, transfusion de 400 cc. de sang.

Le 28, on pratique une hémoculture qui reste négative.

Une numération globulaire donne :

— G.R. 3.800.000

— G.B. 20.000

— pas d'éléments anormaux,

— augmentation de polynucléaires, neutrophiles qui sont à 87 %.

Nouvelle transfusion de 400 cc.

Une seconde intervention chirurgicale a lieu au cours de laquelle se déclare une hémorragie utérine. Transfusion d'urgence de 750 cc.

Le 5 mars, nouvelle transfusion de 400 cc. On met la malade à la thiazomide.

A son arrivée à l'hôpital Pasteur, le 8 mars, la malade est abattue, l'abdomen est douloureux, la plaie opératoire suppure. On prescrit 160.000 unités de pénicilline.

Le 9 mars, la température est toujours élevée, l'état général mauvais. On injecte 200.000 unités de pénicilline. On pratique une transfusion de 350 cc. Il existe un écoulement vaginal purulent mais non fétide. Les jours suivants,

la température oscille entre 38° et 39°; l'état général reste stationnaire malgré un traitement de 20.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire chaque jour.

Devant cette résistance au traitement pénicillé on décide de lui adjoindre un traitement sulfamidé. Le 26, on donne 4 gr. de thiazomide.

Le 27, la température est tombée de 38°5 à 37°4. On porte la dose de thiazomide à 6 gr.

Les jours suivants, on maintient la dose de 6 gr. de thiazomide. L'amélioration est considérable. On diminue la pénicilline à 120.000 unités.

Le 3 avril, l'amélioration est grande, la température est tombée depuis quelques jours. On arrête la pénicilline; on diminue la thiazomide à 5 gr.

Les jours suivants le mieux continue, on diminue progressivement la dose de sulfamides.

Le 10 avril, on cesse tout traitement.

Les jours suivants, la température ne dépasse pas 37° 2, la malade reprend des forces et quitte l'hôpital le 25 avril.

Il semble bien qu'il s'agisse dans ce cas d'une septicémie résistante à la pénicilline car des doses importantes et prolongées de ce médicament n'ont pu améliorer la malade.

Cette résistance a cédé à l'adjonction d'une dose relativement faible de sulfamide.

OBS. n° VI. — Jacques B..., 14 ans, présente le 28 novembre 1944 un volumineux anthrax de la commissure labiale droite qui diffuse dans le plancher de la bouche en forme d'angine de Ludwig. La peau est tendue, douloureuse et tout mouvement est absolument impossible. Le trajet de la veine labiale est très douloureux. La température est à 41°, le pouls rapide et l'état général mauvais. On pratique une infiltration locale de 20.000 unités de pénicilline et on donne 12 gr. de thiazomide par la bouche.

Le 29, le malade est très agité, température à 39°4; il souffre beaucoup. Une hémoculture montre la présence de staphylocoques dorés dans le sang. L'œdème gagne l'œil droit. On injecte encore 20.000 unités de pénicilline localement, et comme le malade rejette la thiazomide, on lui injecte 10 gr. de solufontamide par voie intra-musculaire.

Le 30, même état, même traitement.

Le 1^{er} décembre, léger mieux, diminution de l'œdème. On injecte 5.000 unités de pénicilline, 5 gr. de fontamide (intra-musculaire) et on donne 5 gr. de méthylidiazine.

Le 2, même traitement; la température continue à descendre; le malade déglutit mieux.

Le 3, on supprime pénicilline et solufontamide. On donne 10 gr. de méthylidiazine. Etat stationnaire.

Le 4, même état; 10 gr. de méthylidiazine; 10.000 unités de pénicilline localement.

Le 5, chute de température à $37^{\circ}2$, diminution considérable de l'œdème, 10 gr. de méthyldiazine. Les jours suivants, l'amélioration continue. On diminue progressivement la méthyldiazine que l'on arrête le 12.

Le 22, le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

En résumé, infection à staphylocoque doré, ayant pour point de départ un anthrax de la face. Traitement mixte par pénicilline localement et sulfamide par voie générale. Guérison.

OBS. n° VII. — Pierre S..., 19 ans, est hospitalisé le 6 mars 1945 pour abcès multiples.

Début il y a une dizaine de jours, par un abcès sous-mammaire gauche, d'origine streptococcique. Les jours suivants sont apparus des abcès axillaires et sus-mammaires. En même temps, la température monte et le malade est assez abattu.

Un traitement à la thiazomide est institué, mais en dépit de ce traitement, un nouvel abcès apparaît dans la région dorsale droite, au contact du rachis.

Au moment de son entrée à l'Hôpital Pasteur, le malade a une température de 39° , un abcès volumineux et très douloureux. L'hémoculture est négative. Le traitement sulfamidé est poursuivi. La température reste élevée. On pratique alors, les 7, 8 et 9 mars, une infiltration locale de 20.000 unités de pénicilline par jour.

La température descend aux environs de 38° . On arrête la pénicilline. Le traitement sulfamidé est continué pendant deux jours encore.

La guérison survient très rapidement par résorption. On ne note aucun accident.

OBS. n° VIII. — Adénopathie cervicale douloureuse avec atteinte de l'état général. Josette T..., 4 ans et demi, est hospitalisée le 17 janvier 1945 pour scarlatine normale avec éruption typique assez discrète. Angine rouge, légère adénopathie cervicale.

L'éruption et l'angine diminuent rapidement, mais la température reste à 38° .

Le 22, la malade accuse une douleur dans le cou à gauche, l'adénopathie cervicale est augmentée et elle continuera à s'accroître les jours suivants, en même temps que la température monte jusqu'à 40° .

Le 28, la température est à $40^{\circ}3$, pouls à 120; asthénie, inappétence, adénopathie très volumineuse de toute la région cervicale gauche avec péri-adénite intense remontant jusqu'à la mastoïde, atteignant la région sous-maxillaire et claviculaire. Cette tuméfaction est très douloureuse, spontanément et à la pression, et rend la mobilisation de la tête impossible. Il n'y a pas fluctuation, les téguments sont congestionnés.

Un traitement par 4 gr. de septoplax institué à partir du 24 n'a amené aucune amélioration sensible. Aussi, le 26, décide-t-on de lui adjoindre 10.000 unités de pénicilline en infiltration locale diluées dans 7 cc. de novocaïne à 1%.

Dès le lendemain, la température descend, l'état local s'améliore rapidement; adénite et péri-adénite régressent, les douleurs diminuent, l'appétit revient.

Le 1^{er} février, la température est redevenue normale; il ne subsiste qu'une légère infiltration fibreuse discrète absolument indolore. On n'observa par la suite aucune réaction ganglionnaire.

*
* *

PLEURESIES

OBS. n° I. — René T..., 42 ans, vient du service de M. le Docteur Weismann, à l'Hôpital Boucicaut, où il est soigné pour pleurésie purulente.

Le 9 octobre 1944, le malade a été atteint d'une pleurésie séro-fibrineuse droite, typique, avec rechute entraînant une hospitalisation à l'Hôpital Boucicaut, le 3 novembre 1944.

Le 4 novembre, on retire de la plèvre 1.700 cc. de liquide séro-fibrineux lymphocytaire, dans lequel les examens de laboratoire ne révèlent pas la présence de bacilles tuberculeux.

Le 7, on retire à nouveau 500 cc. A ce moment, le malade présente un mauvais état général, avec asthénie, amaigrissement et anémie (3.000.000 de globules rouges).

Au milieu de décembre, l'état s'aggrave encore; le liquide devient purulent. Une ponction est pratiquée; les examens de laboratoire y décèlent la présence de diplocoques lancéolés, encapsulés, quelquefois en courtes chaînettes.

Les jours suivants, la température prend le type à grandes oscillations. On institue un traitement sulfamidé, la température redescend à 37°, mais les jours suivants, elle oscille entre 37°5 et 39° avec parfois des clochers à 40°.

Le 30 décembre, on effectue une pleurotomie; l'écoulement est purulent et abondant.

Le 4 janvier 1945, on fait une nouvelle pleurotomie; l'écoulement est toujours abondant. On y décèle du staphylocoque et des germes gram-négatifs.

L'état général restant très mauvais, le malade est transporté à l'Hôpital Pasteur. A son entrée, il est très abattu, très anémié et sa température est à 40°. Il présente une pleurotomie gauche, avec drain d'où s'écoule un pus verdâtre, fétide, avec flore microbienne extrêmement abondante et polymorphe, anaérobie et aérobie.

En majorité, staphylocoque et bacille de Friedlander.

Un traitement local à la pénicilline est institué, puis on injecte par voie intra-pleurale 40.000 unités de pénicilline du 22 au 25 février.

A partir du 26, on pratique des injections intra-pleurales de 30.000 unités de pénicilline associées à 8 gr. de sulfamamide.

En dépit de ce traitement, l'écoulement purulent reste abondant et fétide. Les staphylocoques disparaissent, mais le bacille de Friedlander persiste. La température continue à osciller entre 37°2 et 38°.

Le 5 mars, le malade est renvoyé à l'Hôpital Boucicaut.

En résumé, pleurésie purulente polymicrobienne consécutive à une pleurésie séro-fibrineuse. Echec de la thérapeutique mixte en application locale.

OBS. n° II. — Roger D..., 71 ans, entre le 22 février 1945 pour pleurésie purulente qui a débuté il y a un mois.

A son arrivée à l'hôpital, malade abattu, dyspnéique, La ponction exploratrice retire un liquide purulent.

Le 23, on injecte 40.000 unités de pénicilline dans la plèvre et 12.000 unités par voie intra-musculaire.

Les jours suivants, même traitement. La température oscille entre 37° et 38°; l'état général semble s'améliorer un peu.

Le 3 mars, la température est à 36°5; on cesse les injections de pénicilline. Les jours suivants, la température reste toujours entre 36°8 et 37°8; le malade semble bien.

Brusquement, le 11 mars, la température remonte à 38°5 et s'y maintient les jours suivants.

Le 13 mars, devant cette nouvelle poussée, on refait 20.000 unités de pénicilline (intra-musculaire).

Le 14 et le 15, même traitement; la température continue à monter. Le 16, elle est à 39°2. On décide alors de donner des sulfamides et on prescrit 5 gr. de diazine *per os* et 8.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire.

Le 17, la température retombe à 38°2. Même traitement.

Le 18, température à 37°; même traitement. Le 19 et le 20, pas de changement.

Le 21, on cesse le traitement par la pénicilline et on continue la diazine en diminuant progressivement la dose.

Le 25, on cesse de donner des sulfamides; la température oscille entre 36°5 et 37°2.

Le malade quitte l'hôpital le 7 avril. Son état général est très amélioré. Le liquide pleural a tendance à se résorber.

Conclusion. — Malade hospitalisé pour pleurésie purulente et traité par la pénicilline. Malgré des doses importantes de ce médicament, il se produit une rechute qui est rapidement enrayée par le traitement mixte, à des doses de pénicilline nettement inférieures au traitement antérieur et avec des doses de sulfamide relativement faibles.

GONOCOCCIES

OBS. n° I. — Georges S..., 29 ans, entre à l'Hôpital Pasteur le 14 avril 1945 pour gonococcie datant de deux mois et sulfamido-résistante.

Le malade présente un léger suintement du méat qui n'a d'ailleurs jamais cessé depuis le début de l'affection, malgré les doses importantes de sulfamide.

Il reçoit en deux jours 140.000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire et 12 gr. de thiazomide, soit 6 gr. par 24 heures.

Le 16, tout écoulement a disparu et le malade sort guéri.

OBS. n° II. — Robert C..., 26 ans, présente une gonococcie depuis le début de février 1944. Il a été traité successivement et sans résultat par du lysothiazol, des lavages d'urètre, des instillations d'argyrol, de la thiazomide, du gonovaclydon, puis localement par du protargol avec massage de la prostate. On lui a fait une urétroscopie et une cautérisation électrique.

L'amélioration passagère cessait avec l'arrêt du traitement.

A son arrivée à l'Hôpital Pasteur, on lui injecte 64.000 unités de pénicilline dans la journée et on lui fait prendre 6 gr. de thiazomide.

Le lendemain, on injecte 73.000 unités de pénicilline et le malade part guéri.

*

OBS. n° III. — Sylviane P..., 24 ans, a contracté une blennorragie il y a un an et l'a traitée irrégulièrement par la thiazomide.

Elle présente actuellement des pertes continuelles, tachant le linge. Elle se plaint de fatigue; très sportive auparavant, elle est obligée de cesser toute activité physique.

Elle reçoit, le premier jour, 50.000 unités de pénicilline et prend 6 gr. de thiazomide. Le second jour, 80.000 unités de pénicilline et 6 gr. de thiazomide. Le troisième jour, 30.000 unités de pénicilline.

Après ce traitement, les pertes ont complètement disparu.

Conclusions

Les observations que nous venons de rapporter permettent de préciser les résultats et l'intérêt de l'association pénicilline-sulfamide en thérapeutique.

On peut tout d'abord affirmer que ce traitement mixte a permis, dans nombre de cas, de sauver des malades qui étaient ou devenaient résistants tant à l'action de la pénicilline qu'à celle des sulfamides, pris séparément.

Il a permis aussi de constater que le traitement par la pénicilline doit être, avant tout, local, et le traitement par les sulfamides général. Et ceci semble explicable théoriquement par le fait que la pénicilline a un poids moléculaire très supérieur à celui des sulfamides, et par cela même, doit diffuser moins vite.

Dans les méningites, par exemple, la pénicilline injectée par voie intra-rachidienne réalise le traitement local et le sulfamide donné *per os* le traitement général.

Cette thérapeutique a, nous l'avons vu, subi quelques échecs; il n'est pas de thérapeutique qui n'en compte pas. Ces échecs montrent une fois de plus que la pénicilline, tout en étant un agent antimicrobien de premier ordre, ne peut avoir des applications aussi étendues que certains l'avaient espéré. Elle n'agit que sur des germes bien déterminés et, certains cas, en raison de leur gravité extrême, échappent à son action comme à celle des sulfamides.

Ce traitement mixte, pour intéressant qu'il soit, ne doit pas être employé dans tous les cas, car il présente un certain nombre d'inconvénients.

Par rapport aux sulfamides, les inconvénients sont de deux sortes:

— il ne peut être appliqué qu'en milieu hospitalier spécialisé. Il exige, en effet, un personnel nombreux, consciencieux et très au courant, car les solutions doivent être bien dosées et les injections doivent être pratiquées toutes les trois heures;

— la pénicilline doit être conservée à basse température à la glacière, et dissoute dans de l'eau distillée ou de l'eau physiologique peu de temps avant l'emploi.

Par rapport au traitement par la pénicilline, il oblige le

malade à absorber des sulfamides, évidemment plus toxiques que la pénicilline, quoique bien tolérés à la condition d'être administrés dans des conditions convenables.

Mais les avantages priment les inconvénients. Le traitement mixte demande des doses beaucoup moins considérables de pénicilline que lorsque celle-ci est utilisée seule. Dans les conditions actuelles où la fabrication de ce produit est très onéreuse et surtout très limitée, elle permet à un plus grand nombre de malades d'en bénéficier. Elle est aussi moins coûteuse pour le malade.

Du point de vue clinique, le traitement mixte permet de vaincre la plupart des cas de pénicillo-résistance et de sulfamido-résistance. Il nécessite des doses plus réduites de sulfamide et, par conséquent, diminue les accidents d'intolérance.

Le traitement mixte est donc une acquisition heureuse de la thérapeutique. Ce n'est pas une thérapeutique de fortune engendrée par la pénurie de pénicilline, mais au contraire une thérapeutique basée sur des expériences de laboratoire et des résultats cliniques ayant démontré la synergie des deux médicaments.

Cette synergie fait que les doses administrées sont beaucoup plus efficaces que la dose doublée de chaque médicament pris séparément.

*
**

La découverte de la pénicilline, loin de diminuer le champ d'action des sulfamides, a donné à celles-ci de nouvelles indications, une autre posologie et d'importants succès thérapeutiques.

Cela tient à ce que la découverte des sulfamides n'a pas été seulement celle d'un médicament remarquablement actif. Elle a marqué une évolution nouvelle de la chimiothérapie et a donné à la thérapeutique des possibilités dont nous ne connaissons encore que les premiers exemples.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

Vu:
Le Président de Thèse,
A. LEMIERRE.

Vu:
Le Doyen,
A. BAUDOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM (E.L.) et CHAIN (E.): An enzyme from bacteria able to destroy pénicillin. *Nature* 146, 1940, p. 837.
- ABRAHAM (E.L.), CHAIN, FLETCHER, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS et FLOREY (H.W.): *Lancet* 2, 1941, p. 177.
- BERROD: *Thèse* Paris 1945, p. 19.
- CHAIN (E.): Mode of action of chimiothérapeutic agents. *Nature*, London, 148, 20 déc. 1941, p. 758.
- CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS, ORREWING et SANDERS: Penicillin as chimiothérapeutic agent. *Lancet*, 2, 24 août 1940, p. 226-228.
- DUBOS (R.J.): Antimicrobial agents of biologie origin. *J.A. M.A.*, CXXIV, 4 mars 1944, p. 633.
- DUJARRIC de la RIVIÈRE R., ROUX Et., CHEVE J.: *Ac. de méd.* 18 juillet 1939, t. CXXII, N° 27, p. 159-163.
- ENOCH (H.B.) et WALLERSTEINER (V.K.S.): A standardized antibactériel pyrogenfree metabolic preparation containing living *Penicillium notatum*. *Nature* fond. 25 mars 1944, p. 280
- FASCIAUX: *Thèse* Pharmacie; Lille 1943.
- FLEMING (A.): Antibactériel action of cultures of *Penicillium* with special reference to their use in isolation of *B. influenzae*. *Brit. J. Exp. Path.* 10, 1929, p. 226-228.
- Selective bacteriostasis opening paper of a discussion on the inhibitory action on the growth of bacteria and fungi of substance of Known constitution and products of the growth of micro-organisms Importance in the preparation of selective culture media. *Prod. Second Int. Congress of microbiology*, London, 1937, p. 33.
- Penicillin: *St-Mary's Hosp. Gaz.* London, 50, 1944, p. 43-45.
- *J. Path. and Bact.* 50-59, 1940.
- FLOREY (H.W.): Penicillin: its development for medical uses. *Nature* 153, 1944, p. 40.
- Penicillin, a survey. *Brit. Med. J.* 2, 1944, p. 159-171.

- FLOREY (H.W.), Sir and CHAINE: The development of penicillin in medicine. *Hyg.* 22, 1944, p. 274-300-302.
- FLOREY (M.E.) and FLOREY (H.W.): Six General and local administration of Penicillin. *Lancet*, 1, 27 mai 1943, p. 387-397.
- GLEY et GIRARD: *Presse Med.* 13, 1921, 1937.
- GOMEZ-OLIVEROS (L.): Gramicidina, penicillina, y proflavina en el tratamiento de las heridas infectadas. *Revista química espagnola*. T. XI, 1943, p. 45.
- HERREL (W.E.): Penicillin therapy. *S. Clin. North America*, 23, 1943, p. 1163 à 1176.
- The clinical use of penicillin and antibacterial agent of biologie origin. *J.A.M. CXXIV*, 4 mars 1944, p. 622 à 627.
- JANOT (N.N.): Substances antimicrobiennes d'origine fungique. *Soc. Biol.* 15 février 1944.
- JEANNENEY et CASTANET: *Gaz. Hebd. Sc. Med. Bordeaux*, 4, 51; 1939.
- LARA GUITTARD (Alfredo): Penicilinas Estado actual del problema. *La Medicina colonial III*, N° 3, 1^{er} mars 1944, 161-176.
- LEVADITI, PÉNAU, PÉRAULT et ERICKSON: *C.R. Soc. Biologie* 1942, 137; p. 339.
- LEVADITI et WAISMAN: *C.R. Acad. Sc.* 200, 1654, N° 1935, 1943, 137, p. 592.
- LOCKE, MAIN et MELON: *Sciences* 88-620, 1938.
- LOCKWOOD: *J. of Immun.* 35, p. 155; 1938.
- LWOFF, NITTI, M^{me} TREFOUEL et M^{lle} HAMON: *Ann. Inst. Pasteur* 67, p. 9; 1941.
- MÁC INTOCH et WITHBY: *Lancet* 236, p. 431; 1939.
- MARTIN René et REBOUL A.: *Soc. de Méd. des Hôpitaux de Paris*, 26 mai 1944, N°s 15 à 18, pp. 232 à 234.
- MARTIN René et SUREAU B.: La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. *Paris Médical*, 10 juin 1944.
- MARTIN René, SUREAU B., BOURCART et BABOUOT: *Soc. Méd. Hôp. de Paris. Bull.* N° 2; 29, 30, 31, 1943, p. 312.
- MARTIN René, SUREAU B. et VITTOZ: *Soc. Méd. Hôp. Paris. Bull.* 10 mars 1944, n°s 11 à 12, pp. 118 à 120.
- MARTIN R., NITTI F., SUREAU B. et BERROD J.: La pénicilline et ses applications cliniques, 1 vol. *Collection de l'Institut Pasteur*. Editions médicales Flammarion, 1945. Préface du Prof. S. Tréfouël.

MAYER: *Biol. Méd. supp.* 27, 35, 45; 1937.

NITTI F. PHILIPPE M et BOVET D.: Action retardante de certains dérivés organiques du soufre sur le développement du bacille diphtérique. Phénomène d'accoutumance. *C.R. Soc. de Biologie*, CXXXI, 6 mai 1939, p. 70.

NITTI: La Pénicilline. *Le Progrès Méd.* 1-10-10, janv. 1944.

— La Pénicilline. *Le Médecin Français*, 1944.

NITTI, FOSSAERT et FAGUET: *Ann. Institut Pasteur*, mars-avril 1944.

RAMELKAMP et KEEFER: The absorption, excretion, and nocivity of penicillin administered by intrathecal injection. *Am. J. Méd. Sc.*, 205, 1943, p. 342.

— The absorption, excretion and distribution of penicillin. *J. Clin Invest* 22, 1943, p. 425 à 437.

RAMELKAMP et MAXON: Resistance of staphylococcus aureus to the action of penicillin. *Rev. Soc. exp. biol.* N.Y. 51, 1942, p. 386-389

RAMON: *Ac. de Médecine*, 1945.

FOUX EL., et CHEVE J.: *C.R. Soc. Biol.* 12 juillet 1941, tome CXXXV, p. 989. *Presse méd.* N° 46, 17 octobre 1942, p. 644.

STAMP, RUBBO et BILLESPIE: *Lancet* 2-10, 1939.

TABONE, NITTI et M^{lle} MOUSSET. *Presse Méd.* 44, 514, 1942.

TREFOUEL, M^{mo} TREFOUEL, NITTI et BOVET: *C.R. Sc. Biol.* 120-156; 1935.

WOODS et FILDES: *Chemistry and Industry*, p. 133-194.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
---------------------------	---

CHAPITRE PREMIER

SULFAMIDES ET SULFAMIDOTHERAPIE	3
Notions générales sur les sulfamides.....	3
Mode d'action du traitement sulfamidé.....	5
Sulfamido-résistance	8
Spécificité du traitement sulfamidé	9
Les sulfones	11

CHAPITRE DEUXIEME

LA PENICILLINE	13
Notions générales	13
Action de la pénicilline sur le sang et le sérum.....	15
Action de la pénicilline sur les leucocytes.....	15
Action des tissus autolysés sur la pénicilline.....	15
Pénicillo-résistance	17
Autres dérivés fongiques	18
Gramicidine S	18

CHAPITRE TROISIEME

PENICILLINE ET SULFAMIDES	21
--	----

CHAPITRE QUATRIEME

OBSERVATIONS	25
Méningites	25
Septicémies	33
Pleurésies	41
Gonococcies	43
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	47

